

Aus dem Anatomischen Institut (Lehrstuhl II)
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. G. Petry

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
ENTSTEHUNG DER RIESENZELLEN IM GRAVIDEN
UTERUS DES KANINCHENS
(ORYCTOLAGUS CUNICULUS)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —

KLAUS BUXBAUM

aus Darmstadt

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Anatomischen Institut (Lehrstuhl II)
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. G. Petry

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
ENTSTEHUNG DER RIESENZELLEN IM GRAVIDEN
UTERUS DES KANINCHENS
(ORYCTOLAGUS CUNICULUS)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

KLAUS BUXBAUM

aus Darmstadt

Marburg 1975

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 16. Dezember 1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan : Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent : Prof. Dr. med. G. Petry

Correferent : Prof. Dr. med. H. Amon

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet





Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	3
Vorbemerkungen zum Bau des Uterus und der Keimentwicklung des Kaninchens	4
III. Befunde	11
IV. Diskussion	38
V. Zusammenfassung	55
VI. Literaturverzeichnis	56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552328_0042

I. Einleitung

Während der Schwangerschaft kommt es in der Gebärmutter zu Veränderungen, die charakteristisch für diese Periode sind. Unter den mannigfaltigen Umbauvorgängen findet man ein Phänomen, das besondere Beachtung verdient - die Formation von Riesenzellen.

Die in dieser Arbeit zu untersuchenden Riesenzellen lassen sich vom 11. Tag p.c.* bis zum 3. Tag post partum in dem Teil der Uteruswand nachweisen, der der Placenta gegenüberliegt und als Obplacenta bezeichnet wird. Die Variationsbreite der größten Längsdurchmesser beginnt bei 20 μ bis 30 μ und erreicht schließlich Durchmesser von 200 μ bis 400 μ . Hinsichtlich der Entstehung der obplacentaren Riesenzellen ist lediglich bekannt, daß sie nur unter einer Gravidität auftreten. Dagegen findet man sie nicht beim Östrustier, nicht unter dem Einfluß von Ovulationshemmern und nicht bei anderen Formen der Pseudogravidität. Um den Mechanismus ihrer Entstehung und die Faktoren, die zu ihrer Erhaltung beitragen, weiter aufzuklären, wurde durch eine einseitige Tubenligatur ein "leeres" bzw. embryonenfreies Uterushorn erzeugt, während sich im kontralateralen Horn Schwangerschaften entwickeln konnten. Dabei interessierte in erster Linie die Frage, ob es während einer einseitigen, völlig ungestört ablaufenden Gravidität auch in der Obplacenta des leeren Hornes, unter Ausschluß einer Kontaktaufnahme zwischen Keim und Gebärmutter, zur Ausbildung von Riesenzellen kommt.

Heute, nachdem es eine Vielzahl von Literatur (s. Tab. 1) zum Thema der hier untersuchten Riesenzelle gibt, sind sie unvermindert Gegenstand von Forschungen. Da sich die teilweise lückenhaften und widersprüchlichen Angaben bisher nicht zu einem einheitlichen Bild zusammenfügen ließen, müssen die Riesenzellen in der Obplacenta des graviden Kaninchenuterus nach wie vor als eine Erscheinung wenig bekannter Ätiologie aufgefaßt werden, so daß erneute und weiterführende Untersuchungen notwendig wurden.

* Sämtliche Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt des Deckaktes.

Tabelle 1

Übersicht über das Schrifttum

Autor	Jahr	erstes Erscheinen	zeitl. Maximum (Größe, Anzahl)	Verschwinden, Degeneration	Herkunft	vermutete Bedeutung	
Godet, R. Duval, M.	1877	Frühbeschreibung 10. Tag p.c.		17. Tag p.c.	hypertroph. Bindegewebszellen der Mucosa epitheliale Abstammung		
	1889 1890						
Minot, CH. S.	1889 1890	11. Tag p.c.					
Maximow, A.	1898	8. u. 9. Tag p.c.	22.-23. Tag p.c.	in den letzten Tagen der Gravidität	aus Endothel- u. Perithelzellen d. Blutkapillaren		
Schoenfeld, H.	1903	7.-9. Tag p.c.			Chorionektoderm		
Chipman, W.	1903	6. Tag p.c.		14. Tag p.c.	Drüsenepithel fetale Zellen		innere Sekretion
Hammond, J.	1917						
Muraoka, C.	1919	10. Tag p.c.	17. Tag p.c.	26. Tag p.c.	fetaler (Chorion) und materner Ursprung		Phagocytose
Sansom, G. S.	1922 1927	7. Tag p.c.	17. Tag p.c.	22.-25. Tag p.c.	diskutiert endothelialer und decidualer Ursprung		
Mossman, H. W.	1926 1927 1937	Unterschiedliche Angaben					
Froboese, H.	1931	11. Tag p.c.	19. Tag p.c.	2.-3. Tag p.p.	epithelialer Ursprung		Schutz der Mutter gegen schäd. embryon. Einflüsse
Klein, M.	1934	ohne Detailangaben					
Amoroso, E. C.	1952				epithelialer Ursprung		
Davies, J. and Halmi, N. S.	1953	9. Tag p.c.	17. Tag p.c.	25. Tag p.c. post partum	aus Zellen des Myometrium trophoblastisch		Phagocytose
Orsini, M. W.	1954	6.-12. Tag p.c.					
Starck, D.	1959	9. Tag p.c.	17. Tag p.c.	26. Tag p.c.	evtl. ektodermaler Ursprung		Phagocytose Prod. proteolyt. Enzyme u. Hormone
Larsen, J. F.	1962 1963		17. u. 18. Tag p.c.	in der vorletzten Woche der Gravidität			
Dumont, L. et Germain, A.	1963	9.-13. Tag p.c.			Wanderzellen		mögl. Protein- bzw. Hormonsynthese
Meyer, J. M.	1969 1970 1973	9. Tag p.c.	18. Tag p.c.	ab 26. Tag p.c.	Trophoblastzellen		
Vester, K.	1972	Elektronenmikroskop. Untersuchung der Riesenzellen am 19. u. 21. Tag der Gravidität					

II. Material und Methoden

Für die vorliegenden Untersuchungen standen 40 teils nullipare, teils multipare geschlechtsreife, weibliche Kaninchen unterschiedlichen Alters, verschiedener Rassen und Kreuzungen mit Gewichten zwischen 2,2 und 5,6 kg zur Verfügung.

Die Tiere sind in gut temperierten, ventilierten und mit einer relaisgesteuerten Lichtanlage ausgestatteten Stallungen untergebracht. Die künstliche Verlängerung der Lichtperiode während der Nachtstunden, sowie die gleichmäßigen klimatischen Verhältnisse machten es möglich, auch während der Herbst- und Wintermonate die Experimente fortzuführen (OKSCHE et al., 1959; FARNER, 1961; JÖCHLE, 1960, 1966). Gefüttert wurde ausnahmslos "Altromin-Mischfutter". Pro Tag wurden ca. 150-200 g gereicht. Frisches Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Vor Versuchsbeginn wurden die Häsinnen unter genauer Beobachtung mindestens zweimal von einem fertilen Bock belegen lassen (SCHREFF, 1958). Die Schwangerschaften wurden, soweit möglich, palpatologisch geprüft. Getötet wurden die Tiere mit einem Bolzenschußapparat und anschließendem Carotidenschnitt.

Laparatomie

Die Unterbindung der Eileiter wurde sowohl von der Flanke, etwa in Höhe des 3. und 4. Zitzenpaares, als auch vom Abdomen her, entlang der Linea alba, vorgenommen. Nach Besichtigung der Ovarien wurde eine Tube nahe dem Uterus unterbunden. Waren die Tiere bereits vorher belegt worden, erfolgte die Operation innerhalb der ersten drei Tage p.c., um einem Übertritt der Keime in die Gebärmutter vorzubeugen.

Fixierungen

Den getöteten und ausgebluteten Tieren wurde sofort der Uterus entnommen. Nach Abpräparation des Mesometriums wurden die beiden Uterushörner in Teilstücke (Segmente bzw. Intersegmente) von 1-3 cm zerlegt. Dort, wo Embryonen zur Nidation gekommen waren, wurde die Gebärmutter mesometrial eröffnet, Embryo und Placenta mit Eihäuten entfernt und die obplacentaren Uterusanteile unter Spannung mittels Igelstacheln auf kleinen Korkplatten festgesteckt und für die histologische Bearbeitung wie folgt weiterbehandelt:

in Formol-Calcium-Lösung nach BAKER bzw. BOUIN-Lösung (Pikrinsäure-Formol-Eisessig) fixiert und in Paraffin eingebettet.

Färbungen

Haematoxylin-Erythrosin 0,5%ig (HE) nach MAYER
Azan nach HEIDENHAIN

I. 1) Vorbemerkungen zum Bau des Uterus und der Keim- entwicklung des Kaninchens

Das Kaninchen besitzt einen Uterus duplex mit zwei vollkommen voneinander getrennten Hörnern von etwa 7-12 cm Länge und zwei separaten Zervixkanälen. Beide Uterushörner sind über das Mesometrium (Lig. latum) an der hinteren Bauchwand befestigt. Makroskopisch bieten die ähnlich den Darmschlingen gewundenen Hörner eine glatte, graurötliche Oberfläche. Die beiden getrennten Uterushörner ermöglichen unterschiedliche Experimente an einem Horn, wobei das andere der Kontrolle dient. Hinzu kommen weitere günstige Parameter, wie die kurze Tragzeit (29-31 Tage), frühzeitige Geschlechtsreife (5-7 Monate p.p.) und eine, abgesehen von jahreszeitlichen Optima, ständige Fortpflanzungsfähigkeit.

Die Tiere besitzen keinen eigentlichen Zyklus mit Follikelreifung und Eisprung. In der Brunstzeit reifen mehrmals in Zeiträumen von ca. 7 Tagen und einem Vielfachen davon Follikel (JANIAK, 1971; MYERS und POOLE, 1962; ASDELL, 1964; STRAUSS, 1961). Diese Follikelreifung führt jedoch nicht zur Ovulation. Der eigentliche Eisprung wird über nervöse Mechanismen nach dem Koitus ausgelöst. Es handelt sich um eine "provozierte Ovulation", die somit immer eine ziemlich exakte Altersangabe des jeweiligen Reifestadiums der Keime möglich macht. NOYES und DICKMANN (1960), GREENWALD (1961), GOTTSCHESKI (1962) und ASDELL (1964) geben an, daß die Ovulation 10 Stunden nach dem Deckakt (p.c.) erfolgt. Eine Zeit von 9 1/2 bis 13 Stunden

gibt ADAMS (1962) an. ASAMI GOICHI (1920) spricht von 18 Stunden.

Die Befruchtungsfähigkeit der Oocyten liegt nach ASDELL (1964) bis zu 6 Stunden nach der Ovulation.

Befruchtet werden die Eizellen 1-2 Stunden nach dem Eisprung im Anfangsteil der Eileiterampulle (ADAMS, 1969; ASDELL, 1964 und CHANG, 1950).

Wird die Oocyte nach einer Ovulation, ausgelöst z. B. durch exogene Zufuhr von Hormonen, durch Belegen mit einem vasktomierten Bock bzw. durch mechanische Berührung der Scheidenoberfläche, nicht befruchtet, dann kommt es zu einer Pseudogravidität (Graviditas spuria). Diese Scheinträchtigkeit endet mit dem Zerfall der Uterusschleimhaut nach Degeneration des Gelbkörpers zwischen dem 16. und 17. Tag (LABHSETWAR, 1972; JANIAC, 1971; BEIER, 1971; KÜHNEL, BEIER und PETRY, 1971; BEIER und KÜHNEL, 1973; LARSEN, 1962). KNAUS (1929) bezeichnet die Pseudoschwangerschaft des Kaninchens als ein Analogon jenes Zustandes der geschlechtsreifen Frau, welcher mit der Ovulation beginnt und mit dem Eintritt der Menstruation endet.

Im Eileiter verweilen die Eizellen 48-72 Stunden p.c.*. In dieser Zeit wird das Morulastadium erreicht (GREGORY, 1930; VARIAN et al., 1967; ADAMS, 1971). Zwischen dem 3. und 4. Tag gelangt der Keim in den Uterus (ASDELL, 1964 und GOTTSCHESKI, 1962).

Mit dem Übertritt der Keime in den Uterus beginnt das Blastocystenstadium. Die Hüllen, die den Keim zu dieser Zeit umgeben, sind neben der Eimembran und der Zona pellucida eine Mucoproteidschicht, die während der Tubenwanderung aufgelagert wurde. In den folgenden drei Tagen wächst die Blastocyste auf den hundertfachen Durchmesser heran. In dieser Zeit wird vom Uterusekret eine dritte Hüllschicht, das Glöolemma, aufgelagert. Bis zum 7. Tag p.c. bewegt sich der Keim, ohne festen Kontakt mit dem Uterusepithel aufzunehmen, frei im Lumen der Gebärmutter.

Der erste Kontakt zwischen Blastocyste und Endometrium findet um den 7. Tag p.c. statt. Während dieser von DAVIES und HESSELDAHL (1971) als primäre Attachment-Phase bezeichneten Kontakt-

* p.c.= post coitum

aufnahme nehmen im antimesometralen Bereich Trophoblastsprossen Kontakt mit dem Endometriumepithel auf. Über die Bildung von Syncytien wird schließlich eine feste Verbindung zwischen Trophoblast und Uterusschleimhaut hergestellt (LARSEN, 1961, 1962, 1963; STEER, 1971; ZIMMERMANN et al., 1963; ASSHETON, 1895; BLANDAU, 1949; BÖVING, 1960, 1962, 1966; DUVAL, 1890; GROSSER, 1927).

Die mit diesem Vorgang verbundene cytologische Fusion führt dazu, daß zeitweise fetale und mütterliche Kerne nebeneinander in einem gemeinsamen Cytoplasma vorkommen (LARSEN, 1961).

Die jetzt perlschnurartig hintereinander aufgereihten Keime zeigen im antimesometrialen Bereich deutliche uterine Anschwellungen, vergleichbar Erbsen in einer Erbsenschote. Der Größendurchmesser der Keime beträgt 5-6 mm.

Diesem ersten Nidationsschritt folgt etwa am 8. Tag p.c. die endgültige zentrale Implantation an der mesometrialen Seite, die die Ausbildung einer Placenta haemochorialis einleitet. Untersuchungen zu den Implantationsvorgängen machten bei der Maus POTTS (1965, 1966b, 1968), REINIUS (1967), FINN und MC LAREN (1967), bei der Ratte NILSSON (1967), ENDERS und SCHLAFKE (1948, 1967), POTTS (1967), ENDERS (1964), ALDEN (1948), BLANDAU (1949) und beim Kaninchen DUVAL (1889, 1890), MINOT (1889, 1890), MASIUS (1889), SCHOENFELD (1903), MAXIMOW (1898, 1900), GROSSER (1927), BÖVING (1952, 1959, 1962, 1965a, 1971), LARSEN (1961, 1962, 1963, 1970), AMOROSO (1952), GLENISTER (1961b), HAFEZ (1965), HAFEZ und TSUTSUMI (1966), KIRBY (1971), PHELPS (1946).

I. 2) Histologische und cytologische Befunde an der Gebärmutter des nicht graviden Kaninchens

Querschnitte durch den Uterus zeigen (Abb. 1a u. b), daß die Uterusschleimhaut sich in Form von sechs Längsfalten in das Lumen vorwölbt, die paarweise symmetrisch zum Mesometrium verlaufen, wobei die Ebene des Mesometriums die Symmetrieebene darstellt (HAFEZ und TSUTSUMI, 1966; DUVAL, 1889, 1890; MASIUS, 1889; ASSHETON, 1895; PARRY, 1950; MINOT, 1899, 1890).



Abb. 1a: Uterus, nicht gravide,
Querschnitt, Azan, 15 x



Abb. 1b: Uterus, nicht gravide,
Querschnitt, Azan, 15 x

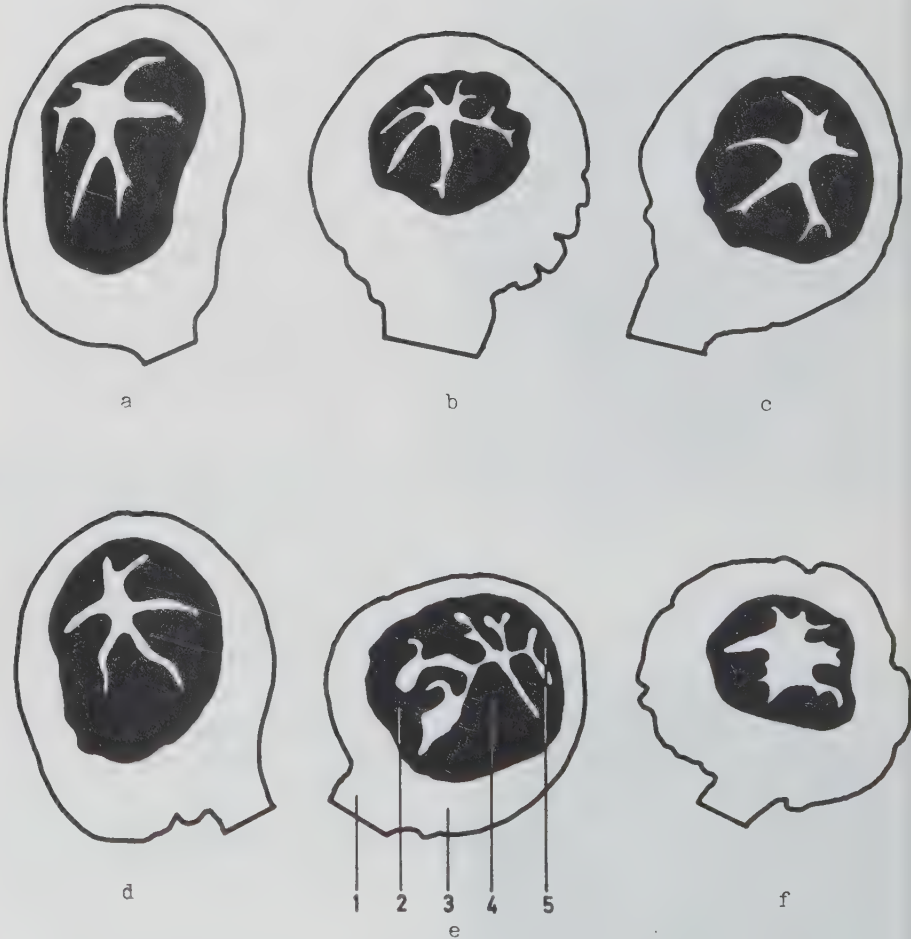


Abb. 2
a-f

- 1 Ansatz des Mesometriums
- 2 Placentarwülste
- 3 Myometrium
- 4 Periplacentarwülste
- 5 Obplacentarwülste
(Schleimhaut schwarz)

Unterschiedliche Ausbildung der Schleimhaut und der Placentarbereiche am nicht graviden, querschnittenen Uterus

Entsprechend lassen sich die Furchen, die diese Felderung hervorrufen, **benennen**. Da es auch Querfurchen gibt, zeigt nicht jeder Schnitt klar die beschriebene Gliederung. Gestalt und Form der Wülste variieren sowohl innerhalb eines Tieres als auch von Tier zu Tier (Abb. 2a-f). In den Abb. liegt das Mesometrium unten. Placentar-, Periplacentar- und Obplacentarwülste sind nicht immer exakt gegeneinander abgrenzbar. Die beiden größten Wülste liegen an der mesometrialen Seite und liefern in der Gravidität die Placenta materna; sie werden auch einfach als Placentarwülste bezeichnet. Zwei laterale Wülste werden nach MINOT (1889) als Periplacenten und die beiden kleineren antimesometrialen Wülste als Obplacenta bezeichnet. Richtiger wäre es allerdings, nicht von Placenten zu sprechen, sondern von Placentarbereichen (MOSSMANN, 1926).

Bei noch nicht trächtig gewesenen Tieren fällt auf, daß die Quer- und Längsfaltung der Uterusschleimhaut vornehmlich an der mesometrialen Seite stark entwickelt sind, wodurch eine exzentrische Verlagerung der Uteruslichtung gegen die antimesometriale Seite hin zustande kommt.

Die Gebärmutter besteht aus einer Mucosa, einer Muscularis und einer Serosa. Die den Uterus auskleidende Schleimhaut (Zylinderepithel und drüsenhaltige Propria) durchzieht in den oben beschriebenen niedrigen Längsfalten das Uterushorn in seiner gesamten Ausdehnung. Außerhalb der Gravidität zeigt das Endometrium reichlich Stroma. Das Epithel ist einschichtig und kubisch bis mäßig zylindrisch und stellenweise mit Cilien besetzt. Es kleidet auch die Uterindrüsen aus, die sich meist in Form gerader Schläuche (Krypten) in die Tiefe des Stromas einsenken (KLEIN, 1934). Die Propria besteht aus retikulärem Bindegewebe und weist nur wenige kollagene Fasern auf.

Die aus glatter Muskulatur bestehende Muscularis setzt sich aus einer inneren Ring- und einer äußeren Längsmuskulatur zusammen. Zwischen der querverlaufenden und der ringförmigen Muskelschicht liegt das Stratum vasculare, eine gefäßführende Bindegewebsschicht.

Nach der Ovulation setzen unter dem Einfluß aufeinander abgestimmter Mengen von Östrogen und Progesteron nachfolgend beschriebene histologische Veränderungen in der Gebärmutter ein

(LLOYD, 1937; GRANDALL, 1938; SHELESNYAK und MARCUS, 1971; HAFEZ, 1962).

In den ersten Tagen der Schwangerschaft nimmt der Uterus an Länge und Volumen zu. Am auffälligsten (Abb. 3a u. b) ist die Proliferation des Endometriums, die Entwicklung der uterinen Drüsen und die starke ödematisierte und hyperämische Auflockerung des Stromas. Dadurch schwindet das Uteruslumen zunehmend. Die Zellen des Cavumepithels werden zwischen dem 5. und 6. Tag p.c. mehrkernig. Gleichzeitig nimmt die Epithelhöhe zu. Apikal zeigen sich cytoplasmatische Vorwölbungen, die die Kriterien einer apokrinen Sekretion erfüllen (PETRY, KÜHNEL und BEIER, 1970).

Ganz ähnliche Veränderungen wurden bei einer Pseudogravidität gefunden (PETRY, KÜHNEL und BEIER, 1970; BEIER, 1971; KÜHNEL, BEIER und PETRY, 1971; LABHSETWAR, 1972; BEIER und KÜHNEL, 1973; LARSEN, 1962). Durch die erwähnte Auflockerung des Stromas und die Vergrößerung der uterinen Drüsen wird das im nicht trächtigen Uterus glatte Epithel stark gefaltet, so daß eine Oberflächenvergrößerung erfolgt. Die unterschiedlich gebauten Drüsen-schläuche weiten sich aus und vertiefen sich. Ihr Epithel nimmt an Höhe zu, bleibt aber einkernig. Im Verlauf der weiteren Schwangerschaft kommt es zur Bildung der obplacentaren Riesenzellen.

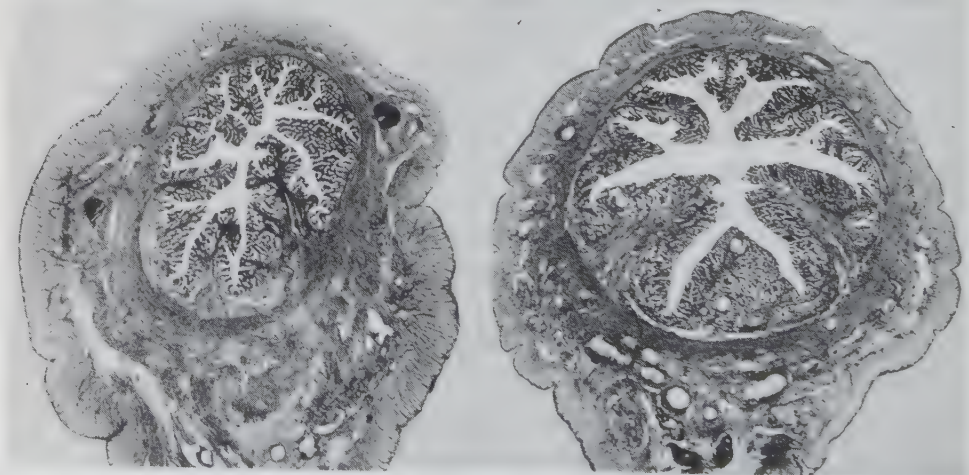


Abb. 3a: Uterus, 3 Tage gravide, Abb. 3b: Uterus, 5 3/4 Tage grav.
Querschnitt, 18 x Querschnitt, Azan, 18 x

Man beachte die zunehmende Proliferation des Endometriums.

III. Befunde

In der ersten Versuchsreihe (s. Tab. 2) wurde den Tieren einseitig vor dem Deckakt - spätestens jedoch 2 Tage p.c. - abwechselnd links bzw. rechts eine Tubenligatur gelegt.

In verschiedenen Stadien der Schwangerschaft, zwischen dem 12. und 29. Tag p.c., wurden vergleichende histologische Untersuchungen an beiden Uterushörnern vorgenommen, wobei sich im kontralateralen Horn entsprechend dem Schwangerschaftszeitpunkt Keime entwickelten.

Die folgenden schematischen Darstellungen sollen unter Berücksichtigung eines einheitlichen Größenmaßstabes die jeweiligen Veränderungen darstellen.

Im "graviden" Uterushorn konnten sich die Schwangerschaften physiologisch entwickeln. Im mesometrialen Gebärmutterbereich ist die Placenta mit Nabelschnur, Eihäuten und Keim dargestellt, während sich gegenüber im obplacentaren Uterusabschnitt die Riesenzellen entsprechend ihrer Größe und Anzahl darstellen. Die Räume zwischen zwei benachbarten Embryonen, die interembryonalen Uterusabschnitte, werden als Intersegmente bezeichnet und mit arabischen Ziffern benannt. Das zur Vagina hin liegende Segment wird als Anfangssegment, das an die Tube angrenzende als Endsegment bezeichnet.

Das an der mesometrialen Seite des Uterus angeheftete Mesometrium wurde zeichnerisch nicht berücksichtigt.

Im "leeren" Horn, das keine Keime enthält, wurde nur eine willkürlich vorgenommene Unterteilung des Hornes in kleinere, mit römischen Zahlen kenntlich gemachte Abschnitte - Segmente - dargestellt.

Unilaterale Tubenligatur

Tabelle 2

Tier Nr.	Ligatur		Konzeption	getötet	Dauer der Gravidität
	links	rechts			
399		x	30. 5.73	11. 6.73	12 Tage
380	x		15. 5.73	30. 5.73	15 Tage
364	x		28. 6.73	15. 7.73	17 Tage
355	x		3. 8.71	20. 8.71	17 Tage
392		x	4. 6.73	23. 6.73	19 Tage
385		x	22. 5.73	15. 6.73	24 Tage
398		x	22. 5.73	17. 6.73	26 Tage
357	x		14.10.71	12.11.71	29 Tage

Ergebnisse am graviden Uterushorn:

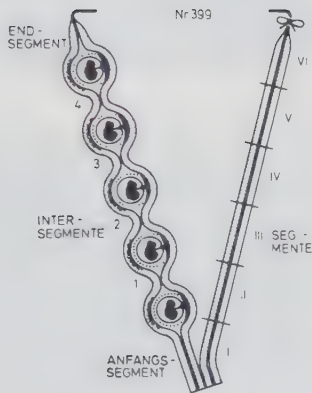


Abb. 4: Uterus, 12. Tag der Gravidität, Tier Nr. 399,
links "gravidus" Horn mit Keimen
rechts embryonenfreies Horn - Tubenligatur

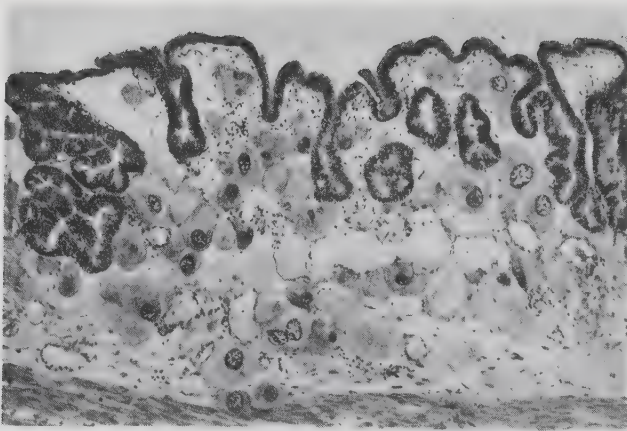


Abb. 5: Obplacenta, 12. Tag der Gravidität, Tier 399, HE, 25 x

Der größte Teil der Riesenzellen liegt in der Submucosa unterhalb des Epithels und zwischen den Drüsen der Lamina propria. Man findet sie solitär oder zu Haufen neben- und hintereinanderliegend. Neben langgezogenen und rechteckig verformten Zellen findet man kolben- bis spindelförmige Formen (Abb. 5). Eine topographische Dominanz hinsichtlich der Zellform oder Zellgröße ist an keiner Stelle erkennbar. Vereinzelt tauchen kreisrunde Formen auf.

Ihr reichlich homogen erscheinendes Protoplasma ist allseitig von einer scharf konturierten Zellmembran umschlossen und besteht aus einem System feiner bis feinsten Faserstrukturen, die teilweise in der Randzone deutlicher hervortreten. Viele der Zellen sind zwei-, gelegentlich mehrkernig. Sehr häufig ist der zweite Kern kleiner und weniger gut anfärbbar (Abb. 6). Deutlich begrenzt ist auch der vorwiegend exzentrisch gelegene, unterschiedlich große Zellkern, der rund, elliptisch und in einzelnen Fällen polwärts ausgezogen sein kann. Der sich intensiv anfärbende Nucleus zeigt eine fein verteilte Körnelung und enthält ein, zwei, selten auch mehr besonders kontraststark gefärbte Kernkörperchen, die rundlich, stäbchenförmig oder geknickt, teilweise der Kernmembran direkt anliegend, im Karyoplasma verteilt sind.

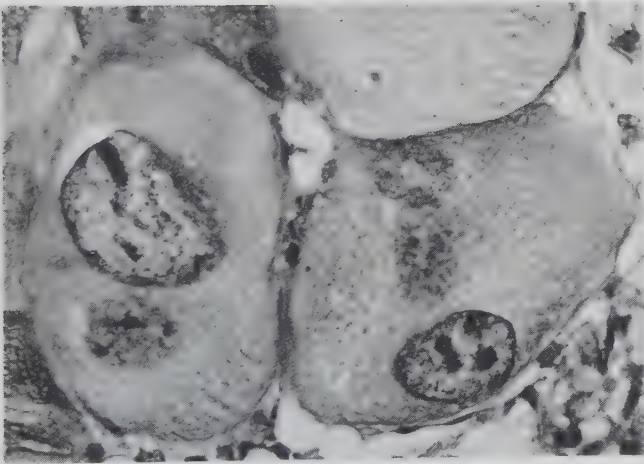


Abb. 6:
Obplacentare Riesen-
zellen am 12. Tag p.c.
Deutliche Faserstruk-
turen innerhalb des
homogen erscheinenden
Cytoplasmas

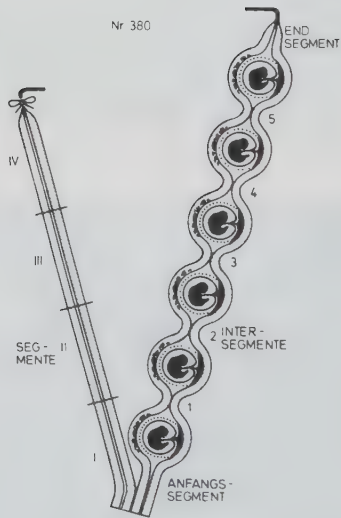


Abb. 7: Uterus, 15. Tag der Gravidität, Tier Nr. 380,
rechts "gravides" Horn mit Keimen
links embryonenfreies Horn - Tubenligatur

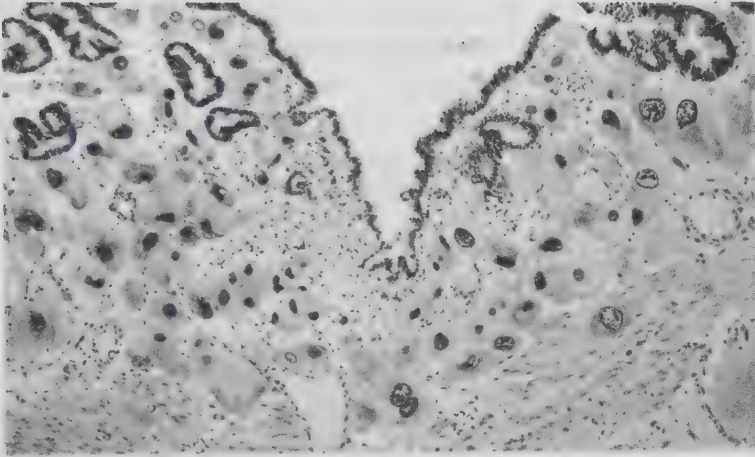


Abb. 8: Obplacenta, 15. Tag der Gravidität, Tier Nr. 380,
HE, 25 x

Wie schon im vorausgegangenen Stadium besiedeln die Riesenzellen wiederum den Raum zwischen Endometrium und innerer Ringmuskulatur. Hin und wieder findet man sie innerhalb der Muscularis (Abb. 9).

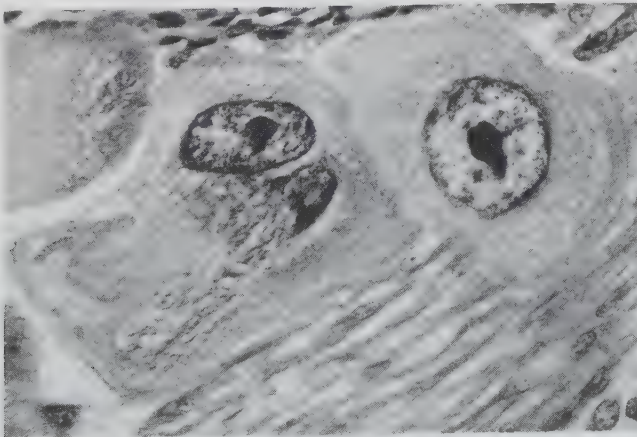


Abb. 9: Unregelmäßig rechteckige und unregelmäßig elliptische Riesenzellen mit kommaförmigem Nucleolus,
HE, 610 x

Auffällig gegenüber dem 12. Tag der Gravidität sind Vermehrung und Größenzunahme der Zellen. Häufiger findet man sie jetzt zu mehreren oder in Ketten nebeneinander oder in zwei, drei und mehr Schichten hintereinander aufgereiht (Abb. 10). Ein kleinerer Teil hat keinen Volumenzuwachs erfahren, während wenige noch größer als das Gros der Zellen sind. Gelegentlich findet man auch hier Zellen mit zwei Kernen. Die Betrachtung der Kerne zeigt ebenfalls eine bemerkenswerte Formenvielfalt, die von kugelig über rechteckig und oval bis spindelförmig reicht. In der inneren Ringmuskulatur finden sich fast ausschließlich spindelförmige Riesenzellen. Das Fadengerüst des Cytoplasmas erscheint teilweise, sowohl in der Peripherie als auch in der Innenzone, aufgelockerter. In der Zellperipherie ist ein Bürstensaum zu beobachten (VESTER, 1972). Der Kern ist scharf begrenzt und enthält meist ein bis mehrere runde, stäbchenförmige bis kommaförmige Nucleoli. Bei den zweikernigen Riesenzellen läßt sich beobachten, daß häufig ein Kern kleiner und weniger gut anfärbbar als der andere ist. Auffallend ist die enge Beziehung stark erweiterter Kapillaren zu den Riesenzellen. Zwischen beiden befindet sich häufig kein Zwischenraum mehr, so daß der Mikrovillisaum der Riesenzelloberfläche in engem Kontakt mit der Kapillarwand steht. (Abb. 11)

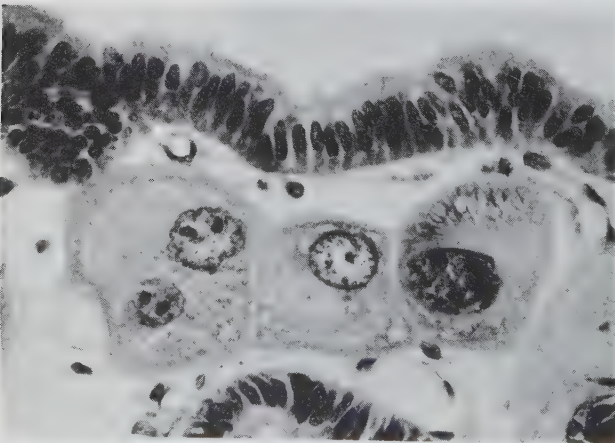


Abb. 10:

Drei nebeneinanderliegende obplacentare Riesenzellen dicht unterhalb des Endometriums. Eine zweikernige RZ. Man beachte die Größenverhältnisse von Riesenzelle und Epithelzelle.
HE, 640 x



Abb. 11: Stark aufgelockerte Filamentstrukturen im Cytoplasma. Die Zelle hat Kontakt zu zwei stark erweiterten Kapillaren.
HE, 690 x

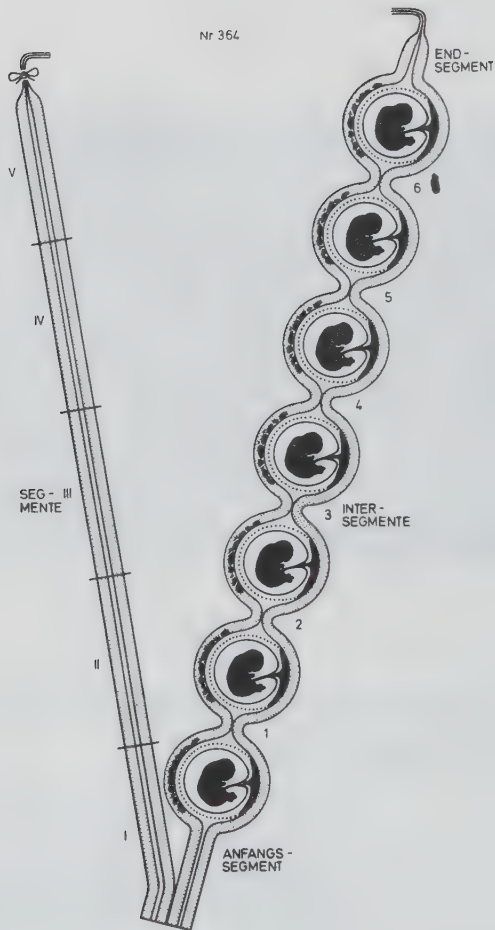


Abb. 12: Uterus, 17. Tag der Gravidität, Tier Nr. 364,
rechts "gravides" Horn mit Keimen
links embryonenfreies Horn - Tubenligatur

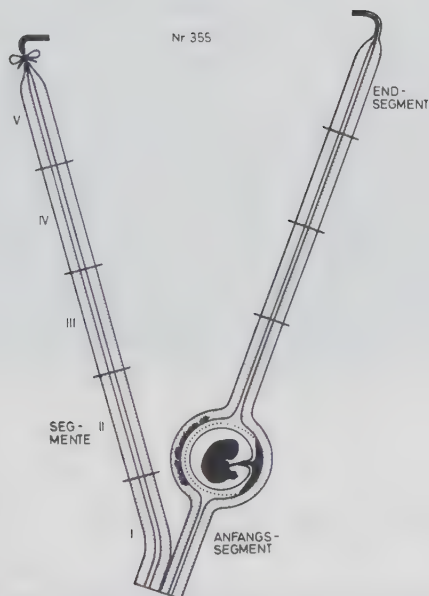


Abb. 13: Uterus, 17. Tag der Gravidität, Tier Nr. 355,
 rechts "gravides" Horn mit Keim
 links embryonenfreies Horn - Tubenligatur

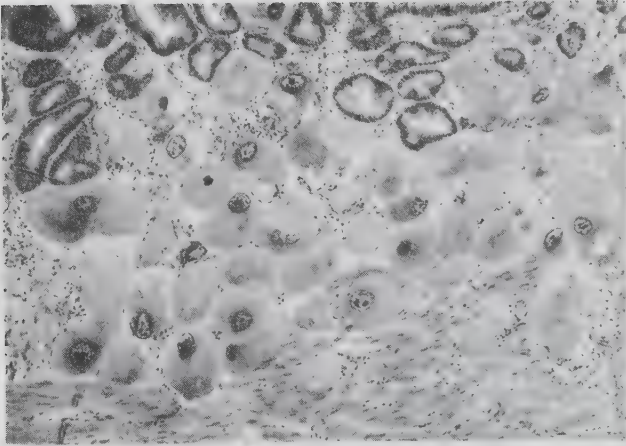


Abb. 14: Obplacenta, 17. Tag der Gravidität, Tier Nr. 364/355, HE, 25 x

Die Riesenzellen erfüllen den obplacentaren Raum zwischen Epithel und Muscularis. Vereinzelt befinden sie sich innerhalb der inneren Muskelschicht. Der größte Teil der Riesenzellen ist weiter angewachsen. Wie in früheren Stadien beobachtet man eine kleine Menge kleinerer und wenige ganz große Zellen. Selten beobachtet man zweikernige Riesenzellen. Die netzförmigen Fadenstrukturen des Cytoplasmas erscheinen gegenüber dem Vorstadium noch weiter aufgelockert. Zwischen den Strukturen erscheinen bläschenförmige, vakuoläre Gebilde. In anderen Zellen zeigen sich die vakuolären Gebilde diffus im Cytoplasma verstreut. Der Formgebung der Riesenzellen scheint keine Grenze gesetzt. (Abb. 15).

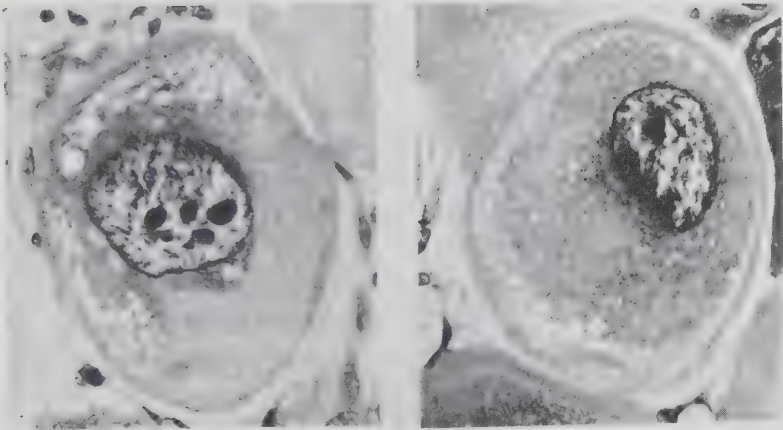


Abb. 15: Abgerundete Riesenzellen mit kleinvakuolärem Randsaum, HE, 610 x

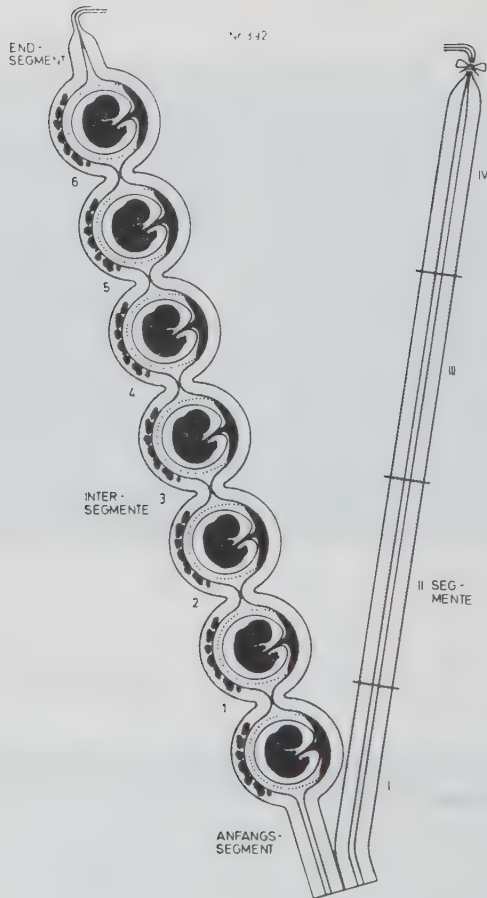


Abb. 16: Uterus, 19. Tag der Gravidität, Tier Nr. 392,
links "gravides" Horn mit Keimen
rechts embryonenfreies Horn - Tubenligatur

Am 19. Tag der Gravidität reicht die Ausdehnung der Riesen-
zellen nach wie vor von der inneren Ringmuskulatur bis unmittel-
bar unter die Schleimhaut. Hier liegen sie verstreut in der
Tunica propria ohne Richtungs- oder Größendominanz. Die Mehr-
zahl hat eine weitere Größenzunahme erfahren, einige sind
kleiner geblieben - wenige noch größer geworden. Neben recht-
eckigen, kugeligen und spindelförmigen Formen tauchen auch
zipfelförmige und sichelförmige Zellen auf. Die Plasmagrenzen
erscheinen teilweise verschwommen und undeutlich. Gelegentlich
kann man den Rand der Zelle nicht mehr genau definieren. Es
scheint so, als sei der Mikrovillisaum vergrößert, und es wird
dadurch der Eindruck erweckt, als würde die Zelloberfläche auf-
gelöst. Dicht aneinanderliegende Riesenzellen scheinen regel-
recht miteinander zu verschmelzen.

Von der im vorausgegangenen Stadium beschriebenen Vakuolenbil-
dung sind jetzt deutlich mehr Zellen betroffen. Die Vakuolen
erscheinen als Vakuolenkranz in der Zellperipherie in Kernnähe
oder sie imponieren als Vakuolenstraße zwischen Zellmembran
und Kernmembran (Abb. 17). Die Fadenstrukturen sind nur noch
selten deutlich zu erkennen. Neben vielen kleinen Vakuolen er-
scheinen oft in Kernnähe besonders große. Die Kerne sind meist
kräftig angefärbt.

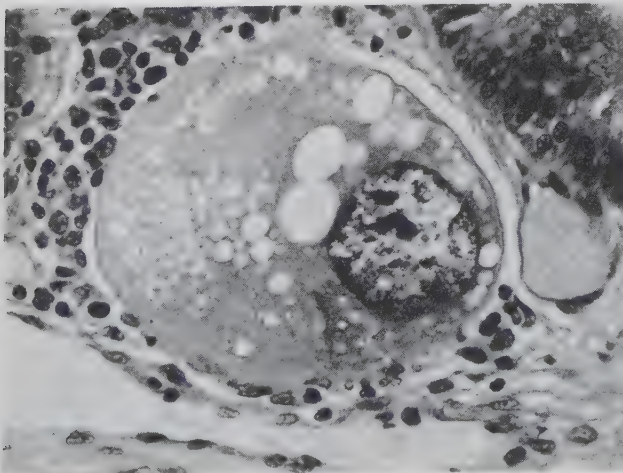


Abb. 17:

Runde Riesenzelle
mit teilweise "aufge-
löster" Zellmembran.
Periphere und zentra-
le Vakuolisierung.
Nahe des Kernes be-
sonders große Vakuolen.
HE, 580 x

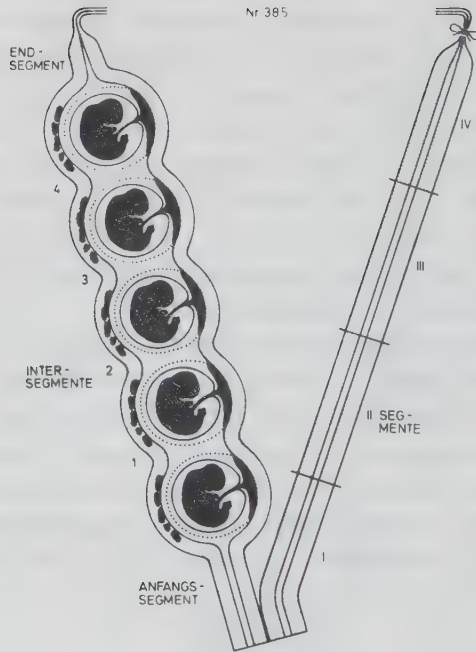


Abb. 18: Uterus, 24. Tag der Gravidität, Tier Nr. 385,
links "gravides" Horn mit Keimen
rechts embryonenfreies Horn - Tubenligatur

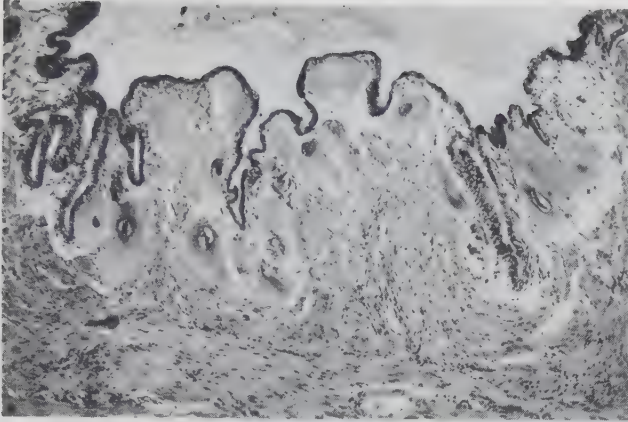


Abb. 19: Obplacenta, 24. Tag der Gravidität, Tier 385, HE, 25 x

Anhäufungen, wie sie in den vorausgegangenen Stadien beschrieben wurden, finden sich jetzt nicht mehr. Sowohl in Anzahl als auch in Größe erscheinen die Riesenzellen reduziert. Zweikernige Riesenzellen gibt es auch in diesem Stadium. Bei vielen Zellen lassen sich Zeichen einer beginnenden Degeneration feststellen. Die Kerne scheinen aufgelockert, die Nucleoli sind häufig kommaförmig in die Länge gezogen. Um den Zellkern bilden sich häufig strukturlose Räume. Der Zellkörper verliert an Turgor, wodurch die stark wasserhaltigen bindegewebigen Räume die Zellwand eindellen können. (Abb. 20 u. 21)

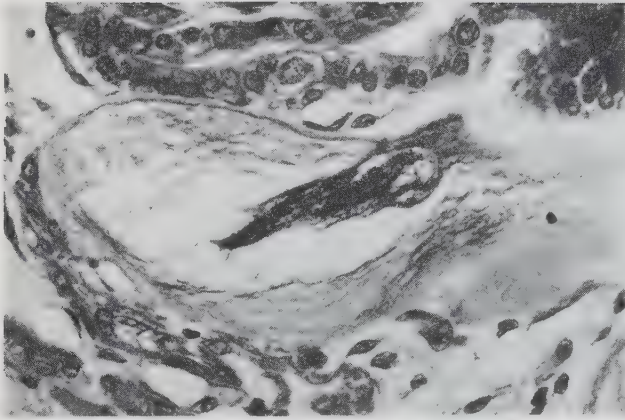


Abb. 20:

Riesenzelle mit
streckenweise nicht er-
kennbarer Zellmembran.
Strukturarmes Cytoplasma.
Der Zellkern ist "schwei-
artig" ausgezogen und
ragt in den Zelleib hin-
ein.

HE, 560 x

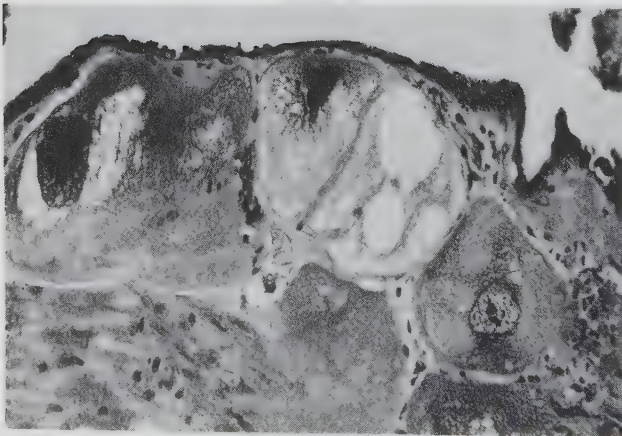


Abb. 21:

Mehrere direkt unter-
halb des Epithels lie-
gende Riesenzellen mit
teilweise stark aufge-
lockertem Cytoplasma
und optisch leeren
Räumen.

HE, 540 x

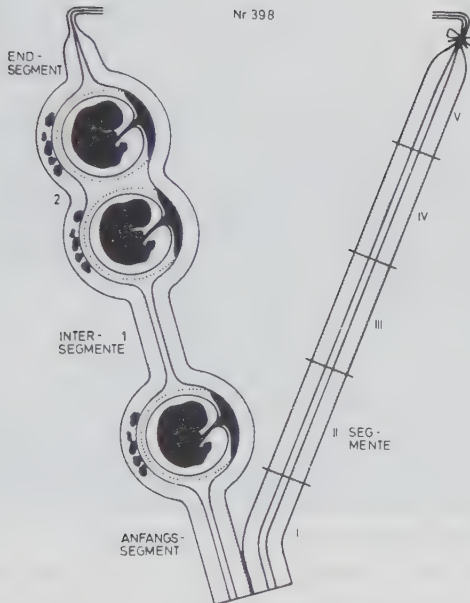


Abb. 22: Uterus, 26. Tag der Gravidität, Tier Nr. 398,
links "gravides" Horn mit Keimen
rechts embryonenfreies Horn - Tubenligatur

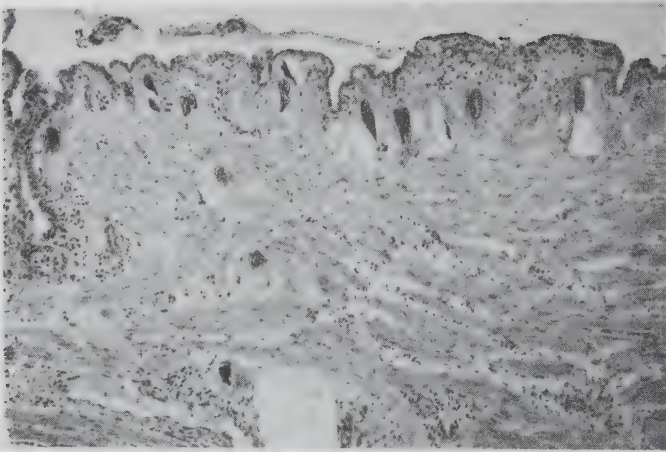


Abb. 23: Obplacenta, 26. Tag der Gravidität, Tier Nr. 398, HE, 25 x

Die Zahl der Riesenzellen ist weiter zurückgegangen. Unmittelbar dicht unter dem Epithel findet man nur noch in Einzelfällen Riesenzellen. Das Gros liegt in tieferen Schleimhautschichten zwischen den Drüsen, an der Grenze zur Muscularis und innerhalb der inneren Muskelschicht.

Die Formen der Riesenzellen sind nach wie vor vielgestaltig. Die Zellgrenzen sind oftmals verwaschen und undeutlich. Das von einer Vielzahl von Vakuolen aller Größen durchsetzte Plasma erscheint schwammig bis wabig. Teilweise fließen die Vakuolen zu großen Hohlräumen zusammen. Äußerst selten finden sich Zellen mit scharf abgegrenztem Zellkern. Die Kerne sind länglich ausgezogen, kommaförmig bis lappig und zeigen Buchten an der Oberfläche. Die Kernsubstanz ähnelt in den meisten Fällen einer dunklen Masse, in der sich in den seltensten Fällen noch dunkler abgesetzte Nucleoli abheben. Es fällt auf (Abb. 23), daß die Riesenzellen sich in die Länge strecken und in ihren Längsachsen senkrecht zur Oberfläche stehen. Der größte Teil von ihnen zeigt Degenerationserscheinungen (Abb. 21). Die Kerne verändern sich pyknotisch, das Cytoplasma ist sehr stark vakuolisiert (Abb. 24).

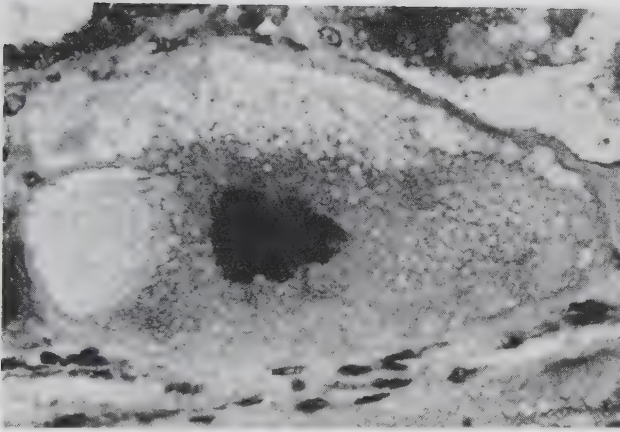


Abb. 24: Große elliptische Riesenzelle mit unscharfen Zellgrenzen. Buchtenreicher, gezackter, intensiv angefarbter Zellkern. Starke klein- und großblasige Vakuolenbildung. HE, 530 x

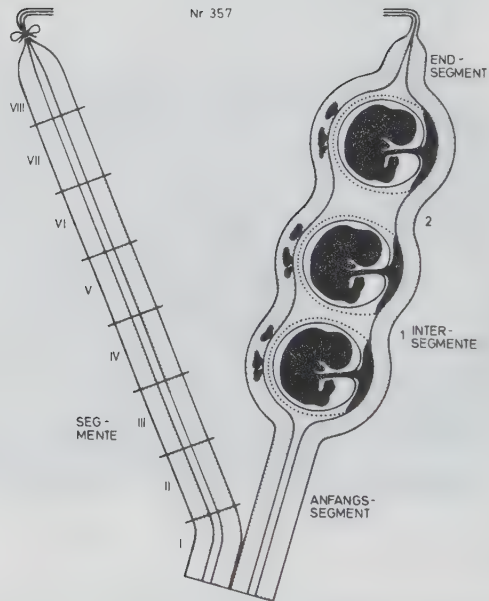


Abb. 25: Uterus, 29. Tag der Gravidität, Tier Nr. 357,
rechts "gravides" Horn mit Keimen
links embryonenfreies Horn - Tubenligatur

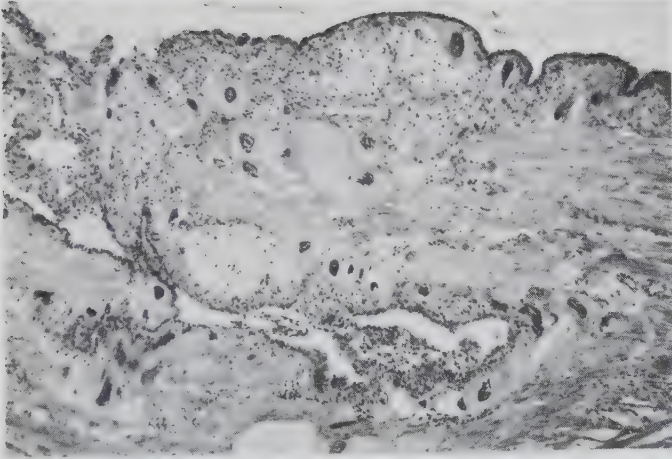


Abb. 26: Obplacenta, 29. Tag der Gravidität, Tier Nr. 357,
HE, 25 x

Die Anzahl der Riesenzellen ist weiter zurückgegangen. Nur einige liegen noch direkt unterhalb des Epithels. Die Mehrzahl befindet sich in den tieferen Schleimhautschichten nahe und innerhalb der inneren Ringmuskulatur.

Das Cytoplasma zeigt streifige, wabige und netzartige Strukturen, zwischen denen häufig große, optisch leere Gebiete liegen, die möglicherweise durch Konfluenz mehrerer Vakuolen entstanden sind. Manchmal läßt sich eine Zellmembran nur noch erahnen. Verschiedentlich entsteht der Eindruck, als ob die Zellinhalte ausfließen bzw. als ob die Zelle aufgelöst und von zellulären Elementen phagozytiert würde. Die teilweise strukturlosen Zellkerne erscheinen fragmentiert, aufgelöst oder mit dem Cytoplasma zu verdämmern. Nucleoli lassen sich nur noch als intensiver angefärbte Bröckchen erkennen. (Abb. 27)

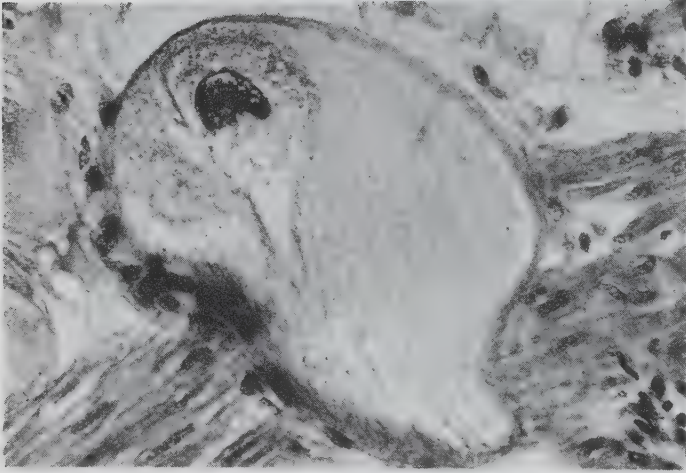


Abb. 27: Riesenzelle innerhalb der Muscularis
mit deutlich pyknotischem Zellkern.
HE, 980 x

Befunde am embryonenfreien (leeren) Uterushorn und den Intersegmenten des graviden Hornes

12. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 4, Tier Nr. 399):

Es handelt sich um ein stark proliferiertes Endometrium. Die Abgrenzung der Zellen ist nicht ausgesprochen scharf, aber ohne Schwierigkeiten erkennbar. Teilweise liegen drei bis vier Zellkerne übereinander. Das Zylinderepithel der Drüsen ist regelmäßiger. An keiner Stelle - das gilt sowohl für die Segmente als auch für die Intersegmente - ließen sich Riesenzellen nachweisen.

15. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 7, Tier Nr. 380):

Sowohl im Intersegment als auch im Segment finden sich auffällig geringgradig proliferierte Endometriumabschnitte. Das Bindegewebe der Endometriumfalten ist enorm vermehrt. Teilweise sind diskrete Rückbildungserscheinungen zu beobachten, ähnlich denen einer Pseudogravidität in diesem Stadium. Riesenzellen waren auch in diesem Stadium weder in den Intersegmenten noch in den Segmenten nachweisbar.

17. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 12/13, Tier Nr. 364):

Die Schleimhautfalten sind nur wenig vaskularisiert. Man findet ein bis zwei Zellkerne übereinander. Die Drüsen sind fast ausnahmslos von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet. Im graviden Horn kam nur ein nahe der Cervix liegender Keim zur Entwicklung. Der embryonenfreie Teil dieses graviden Hornes verhält sich genauso wie das leere Horn der gegenüberliegenden Seite. Riesenzellen ließen sich hier nicht nachweisen.

19. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 16, Tier Nr. 392):

Unterschiede hinsichtlich des Epithels zwischen Intersegmenten und Segmenten sind nicht deutlich. Bezüglich der Schleimhaut und der Drüsen haben sich keine Veränderungen ergeben. Riesenzellen sind nicht zu beobachten.

24. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 18, Tier Nr. 385):

Das Epithel des Endometriums zeigt zu dieser Zeit Umbildungserscheinungen, besonders starke Unruhe der Zellen. Neben einer Vielzahl von einkernigen Zellen findet man auch zwei-, vier- und fünfkernige Zellen. Nennenswerte Unterschiede zwischen beiden Seiten lassen sich nicht erkennen. Nicht nachweisen ließen sich auch in diesem Stadium Riesenzellen.

26. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 22, Tier Nr. 398):

Auf der graviden Uterusseite findet sich reichlich Decidua-gewebe sowie ein stark umgebildetes Endometrium. Am embryonenfreien Uterushorn findet sich ein Endometrium mit deutlich erweiterten Drüsen, die sich teilweise als cystenähnliche Gebilde darstellen. Anzeichen für die Umbildung des Bindegewebes in ein Deciduagewebe liegen auf dieser Seite nicht vor. Riesenzellen können nicht nachgewiesen werden.

29. Tag der Gravidität (vgl. Abb. 25, Tier Nr. 357):

Der Uterus erscheint im Querschnitt stark vergrößert. Das Endometrium ist außerordentlich dünn und zeigt stellenweise ein Bild, das schon wieder an ein östrisches Stadium denken läßt. Das nun zweischichtige Zylinderepithel stellt sich als ein schmaler, dünner Saum dar, wobei auffällt, daß das Bindegewebe sehr stark von Gefäßen durchzogen ist. An anderen Stellen ist die Epitheloberfläche wieder unruhiger. Hier tauchten ebensowenig wie im vorangegangenen Stadium Riesenzellen auf.

Zusammenfassend läßt sich ausführen, daß es nicht möglich ist, die als Segmente des leeren bzw. embryonenfreien Hornes und die als Intersegmente des schwangeren Hornes bezeichneten Uterusabschnitte histologisch zu unterscheiden. Jedoch muß hierbei berücksichtigt werden, daß es individuelle, zeitliche und auch morphologische Unterschiede in den verschiedenen Abschnitten eines Hornes gibt. Die vielfältigen morphologischen Veränderungen innerhalb des Uterus beim Kaninchen während der Gravidität und Pseudogravidität wurden mehrfach

detailliert histologisch und elektronenmikroskopisch beschrieben und abgebildet (MASIUS, 1889; MINOT, 1890; MAXIMOW, 1898; FROBÖSE, 1931; KLEIN, 1933; LARSEN, 1962; LABHSETWAR, 1972; BEIER, 1971, 1973; DAVIES und HOFFMAN, 1973, 1975), so daß hier auf eine nochmalige Abbildung verzichtet werden kann.

Da sich neben den auf Grund der erzielten Ergebnisse unmittelbar zu diskutierenden Gesichtspunkten eine Vielzahl weiterer Diskussionsmöglichkeiten ergibt, ist es notwendig, auch scheinbar ferner liegende Betrachtungen als berechtigt zu diskutieren.

IV. Diskussion

Die unterschiedlichen, sich widersprechenden und unvollständigen Angaben zur Herkunft der Riesenzelle im Uterus des graviden Kaninchens haben bislang keine befriedigende Klärung gebracht, sondern immer wieder zur Entstehung neuer Hypothesen geführt. In dieser Arbeit sollen keine zusätzlichen Thesen aufgestellt werden. Es ist auch nicht möglich, alle Fragen zu beantworten.

Die bisher diskutierten Beobachtungen an Riesenzellen der obplacentaren Uteruswand zeigen nur eine wirklich eindeutige Kongruenz, nämlich, daß die Riesenzellen temporäre Bildungen während einer Gravidität sind. Die Tatsache, daß es im nichtgravidem Uterus ebenso wenig zur Ausbildung dieser Zellen kommt, wie während einer Pseudogravidität, läßt den Schluß zu, daß ganz spezifische Interaktionen zwischen Mutter und Keim eine *conditio sine qua non* für das Auftreten der Riesenzelle sind. Dies läßt vermuten, daß die Riesenzellen eine wichtige Aufgabe im Gesamtgeschehen der Gravidität einnehmen.

Erste Hinweise und Belege für die aufeinander abgestimmten Reaktionsmöglichkeiten in Form von Wechselwirkungen und -beziehungen zwischen beiden "Systemen" Endometrium - Blastocyste während der Implantationsvorgänge lieferten CHANG (1950) und SEIDEL (1952a u. b, 1960) mit ihren Untersuchungen über synchrone und asynchrone Transplantationen. Nach deren Ergebnissen müssen die Aktivitäten beider Systeme harmonisch aufeinander abgestimmt, entwickelt und vorbereitet sein, um zu einer erfolgreichen Gravidität zu führen. CHANG transplantierte Keime sowohl zwischen Hässinnen im gleichen Graviditätsstadium wie auch zwischen solchen, die eine gleiche Entwicklungsstufe noch nicht erreicht oder bereits hinter sich gebracht hatten. Pflanzte man einen im Zwei-Zellen-Stadium befindlichen Keim eines graviden Tieres in den Eileiter eines Pseudogravidem gleichen Zyklusalters ein, so entwickeln sich in 64 % der Fälle Keime. Bei Transplantationen in 2 Tage zyklusältere Tiere entwickeln sich 0 %, dagegen bei Einpflanzung in 2 Tage jüngere noch 22 %. Bei der 4 Tage alten Blastocyste ist im Uterus gleiches wie im Eileiter beim Zwei-Zellen-

Stadium zu beobachten. CHANG (1950) nimmt an, daß ein hinsichtlich des Genitalzyklus jüngeres Endometrium eher auf den Einfluß des transplantierten Keimes reagieren kann als ein zyklusälteres, welches bereits einen zu hohen Progesterontiter enthält. Bei stadienverschobenen Transplantationen erreicht die Potenz des Keimes das Limit, die notwendigen Faktoren im Zeichen eines Rückkoppelungssystems im Endometrium nicht mehr auslösen zu können.

PETZOLDT (1971) verwies auf die Zusammensetzung anorganischer Substanzen in Uterus und Blastocyste. DELGADO und FRIDHANDLER (1964) untersuchten verschiedene enzymatische Veränderungen im Uterus in Abhängigkeit von zunehmender Trächtigkeit. KIRCHNER (1969) beobachtete die direkten Wirkungen des Keimes auf die Uterussekretion. Durch Anlage einer Ligatur am uterinen Eileiterende konnte er nachweisen, daß zwar beide Uteri in die Sekretionsphase getreten waren, aber das Proteinmuster im abgebundenen Uterus dem einer pseudograviden Gebärmutter glich.

BEIER (1967, 1968), BEIER, PETRY und KÜHNEL (1970) und KULANGARA (1971) untersuchten Proteine, Glykoproteine sowie Veränderungen am Proteinmilieu. Beispiele für wechselseitige Beziehungen im Hormonsystem von Gebärmutter und Keim lieferte BEIER (1966). Mit der Enzymtopochemie des Glykogenstoffwechsels, den Glykosidasen und Proteasen während der Frühentwicklung und der Implantation befaßte sich DENKER (1969, 1971). Appliziert man einem graviden Kaninchen am 3. Tag p.c. radioaktiv markiertes Natriumsulfat ^{35}S , so findet man das ^{35}S wenig später im Oolemma. Etwa vom 7. Tag p.c., nachdem die Hüllschichten verschwunden sind, erscheinen die Isotopen in den Embryonalzellen und in der Blastocystenflüssigkeit (GOTHIE, 1966). Wurde trächtigen Kaninchen 8 Tage p.c. Rinderserum in die Fruchtblasen injiziert, so zeigten die Mütter nach der Geburt einen mehr oder weniger hohen Antikörpertiter gegen Rinderserum (GOTTSCHESKI und ZIMMERMANN, 1973).

Diese wenigen Beispiele machen klar, daß die Nidation und damit mit Sicherheit auch die Bildung der Riesenzellen keine einseitige fetale Ursache hat, was schon aus den endometrialen Veränderungen der Prä- und Postimplantationsphase hervorgeht. Nun war

die Frage von Interesse, wie und warum es überhaupt zu den relativ gleichmäßigen Abständen zwischen benachbarten Keimen kommt. Warum sitzen die Embryonen nicht unmittelbar nebeneinander? Welche Regelmechanismen bzw. welche Leistungen schaffen die interembryonalen keimfreien Intervalle? Gibt es unter Umständen feststehende, von vornherein für eine Nidation ungeeignete Teilabschnitte der Gebärmutter? Eine genaue Analyse dieser Fragen war schon deshalb interessant, weil die Anzahl der Blastocysten von Schwangerschaft zu Schwangerschaft und von Horn zu Horn variierten und in den embryonenfreien Intervallen keine Riesenzellen nachweisbar waren.

Nach den Vorstellungen von BÖVING (1960, 1963) ist die Verteilung der Blastocysten untereinander und entlang eines Uterushornes keine rein zufällige. Die relativ gleichmäßigen Abstände sind abhängig von der Anzahl der Blastocysten in dem jeweiligen Horn. Diese Überlegungen stellt auch FRAZER (1955) bei der Ratte an.

KREHBIEL und PLAGGE (1962) stimmen über das Verhältnis der Verteilung in Bezug auf die Anzahl nicht überein. Sie stellten die Hypothese auf, daß sowohl gleichmäßige als auch zufällige Platzierungen möglich sind. Auch eine von MOSSMAN (1937) entwickelte "local refractory zone", die vom implantierten Ei gesteuert werden soll, läßt sich nicht durch erkennbare morphologische oder physiologische Mechanismen nachweisen. Von MC LAREN und MICHIE (1959) wird diese refraktäre Zone bei der Maus widerlegt. Diese Autoren nehmen an, daß die Verteilung durch die von den Uterusbewegungen bewirkte Durchmischung der Keime zustandekommt.

Man könnte daran denken, daß bestimmte Flächen des uterinen Epithels "sensibilisiert" sind und auf das Vorhandensein von Keimen adaptiv reagieren. Würde sich ein Ei nach sofortigem Verlassen des Eileiters festsetzen, wären alle folgenden Keime gezwungen, über dieses hinwegzuwandern bis zur nächsten überempfindlichen Fläche. In einem solchen Falle müßten die Embryonen an dieser Stelle auf Grund ihres Entwicklungsvorsprunges deutlich größer sein. Aber weder in Tubennähe noch in Vaginanähe sind regelmäßig größere oder auch kleinere Keime zu finden, was einen bevorzugten Implantationsbezirk verneint. Allerdings wäre mit dieser

Theorie ein Mechanismus erklärt, der verhinderte, daß sich mehrere Embryonen an gleicher Stelle festsetzten. Die dennoch häufig feststellbaren Größenunterschiede zwischen Keimen ein und desselben Uterushornes sind wahrscheinlich auf physiologische Entwicklungsdifferenzen zurückzuführen. Von einer hohen Mortalitätsrate sprechen ADAMS (1960a u. c) und HAFEZ (1964) bei Blastocysten, wenn ein bestimmter Platz überfüllt ist. Auch abnorme Verteilungsmuster unterstützen die Sterblichkeit (GREENWALD, 1957). Bei Transplantationsexperimenten stellte HAFEZ (1965) weiterhin fest, daß die zahlenmäßige Aufnahmefähigkeit eines Uterus bei verschiedenen Rassen unterschiedlich ist.

Auf der Suche nach der Placentationskapazität implantierte HAFEZ (1964) bis zu 40 Embryonen in jedes der beiden Uterushörner. Am 9. Tag p.c. und am 29. Tag p.c. untersuchte er die Anzahl der Implantate pro gravidem Horn und die Anzahl der lebensfähigen Feten pro gravidem Horn. Die gewonnenen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß eine Überbevölkerung der Gebärmutter keine Wirkung auf die Größe und das Gewicht der Embryonen hat. Eine solche Superpopulation wird durch eine hohe Absterberate nach der Implantation wieder auf die Norm reduziert.

Die bisher diskutierten Ergebnisse und Beobachtungen schließen keineswegs mit Sicherheit aus, daß nicht doch morphologisch zwar nicht erkennbare, aber physiologisch besonders ausgestattete Gebiete für die Anheftung existieren (HORST, 1950). Dabei könnte es sich um präformierte, lokal begrenzte Positionen mit besonderer Vaskularisation, Innervation oder erhöhter sekretorischer Aktivität handeln. BARTELMEZ, CORNER und HARTMANN (1951) bezeichnen Stellen mit besserer Gefäßversorgung a priori als Implantationsstellen. Analysen der Gefäßarchitektur im placentaren, periplacentaren und obplacentaren Bereich der Gebärmutter lieferte PARRY (1950). Er beobachtete am 7. Tag, daß im antimesometrialen Bereich vorbestimmte Gebiete für die Verschmelzung mit dem Trophoblasten vorhanden sind. Vaskuläre Veränderungen während der Nidation unter dem Einfluß von Östrogen und Progesteron beschrieb PHELPS (1946). Unterschiede hinsichtlich der Gefäßverhältnisse während der Implantation erforschten HAFEZ und TSUTSUMI (1966), ebenso unter einer Pseudogravidität TSUTSUMI und HAFEZ (1966). Die Arbeiten von MARKEE (1932), ANDO und YAMA-

SHITA (1952), FAGIN und REYNOLDS (1936), HAMMOND (1937) konnten das Wissen über die Lage eines besser vascularisierten Implantationsfeldes mit besonderer endometrialer Reaktionsbereitschaft nicht weiter ausbauen oder endgültig klären helfen. Antworten auf die Frage nach einem besonderen Innervationsmodus bestimmter Teilstücke bzw. auffälliger sekretorischer Aktivitäten ließen sich in der zur Verfügung stehenden Literatur nicht finden.

Daß jedoch Mechanismen im vorerwähnten Sinne bestehen müssen, spricht für die Stetigkeit von Befruchtungen nur im rechten Uterushorn bei bestimmten Säugetieren, die ebenso oft vom linken Ovar wie vom rechten ovulieren (KELLAS, 1954; MOSSMAN und MOSSMANN, 1962; SPINAGE, 1969; FISCHER, 1966; BUECHNER, 1961; MARSHALL, 1953).

Solche Implantationsvorgänge deuten auf das Vorhandensein einer Polarität des Uterus hin, über deren Natur allerdings wenig Klarheit besteht (ALDEN, 1945). Danach könnte man den Eindruck gewinnen, daß die Implantationsvorgänge allein vom mütterlichen Organismus gesteuert würden und die Blastocyste, ohne Orientierungsfaktoren ausgestattet, nur passiv an der Implantation beteiligt ist. MOSSMAN (1937) beschreibt die Implantationsvorbereitungen als weitgehend unabhängig von der Blastocyste, den Nidationsvorgang allerdings als eine aufeinander abgestimmte Leistung des Embryos. Daß aber auch die Blastocyste mit bevorzugten "Haftgebieten" der Gebärmutter, die unterschiedliche Grade von Klebrigkeit aufweisen, in Kontakt treten kann, wurde von BÖVING (1954) beschrieben. Hierbei mögen die Blastocystensekretionen eine Rolle spielen und können möglicherweise mit der Polarität der Blastocyste in Zusammenhang gebracht werden.

Umfangreiche Untersuchungen über den Verteilungsmodus der Keime bei vielgebärenden Tieren stellten BÖVING (1954, 1956, 1959, 1963, 1965a, 1971), ADAMS (1967, 1969), MARKEE (1944), BLANDAU (1949), FRAZER (1955) und KIRBY, POTS und WILSON (1967). Beim Kaninchen werden die Blastocysten durch Uteruskontraktionen zunächst relativ schnell und rein zufällig verteilt. Die am Uterus ablaufenden minutenrhythmischen Spannungsänderungen des Myometriums beschreiben WOOD (1964) und MOSLER (1968). Die myometrialen Kontraktionen werden noch nach dem 5. Tag p.c. festgestellt.

Zwischen dem 5. und 7. Tag p.c. findet die endgültige Verteilung statt, für die vornehmlich ein hormonal reguliertes System verantwortlich ist. In dieser Zeit nehmen die Kontraktionswellen ab (JAISLE, 1964). Daß die Verteilung der Blastocysten unter dem Einfluß von Hormonen steht, bewiesen CHAMBON (1949) durch experimentelle Zufuhr von Prolactin und CANIVENC und LAFFARGUE (1957) bei Anwendung von Östrogenen und Progesteron.

Für das Zustandekommen einer Nidation ist eine synergistische Wirkung von Progesteron und Östrogen verantwortlich (CHAMBON, 1952), wobei in den ersten 5 Tagen die Wirkung des Östrogens für die Fortbewegung mitverantwortlich ist. Erhöhte Hormonzufuhr beschleunigt die Fortbewegung so, daß die Eier aus dem Uterus herauskatapultiert werden können. Nach dem 5. Tag p.c. steht im Vordergrund die Progesteronaktivität (SCHOFIELD, 1961; BÖVING, 1963). Bei einer Reihe von Tierarten macht das befruchtete Ei vor der Implantation eine Ruhezeit durch, in der es sich in Anpassung an weniger günstige Jahreszeiten nicht weiterentwickelt. Ähnliche Verzögerungen lassen sich auch experimentell erzeugen. PSYCHOYOS (1962) kastrierte weibliche Ratten am 4. Tag der Trächtigkeit und behandelte die Tiere mit verschiedenen Dosen von Progesteron. Es kam nicht zu Implantationen; erst nach zusätzlicher Verabreichung von Östradiol konnten die Blastocysten nidieren. Diese wenigen Beispiele zeigen, daß ein bestimmtes hormonelles Zustandsbild eine notwendige Voraussetzung für Geschwindigkeit und Regelmäßigkeit der Verteilung ist.

Mittels Blastocystenmodellen in Form von Glaskügelchen konnte BÖVING (1954) zeigen, daß Kugeln mit einem Durchmesser von 1-2 mm Größe nach einem normalen Verteilungsmuster plaziert wurden, während Kugeln von weniger als 1 mm Durchmesser sehr wenig bewegt oder auf einem Haufen gefunden wurden. Wahrscheinlich üben die Keimblasen mit einer bestimmten Größe 1-3 mm einen Dehnungsreiz auf das unter dem Einfluß von Hormonen stehende Myometrium aus, welches dadurch zur Auslösung von Kontraktionswellen veranlaßt wird. Diese Wellen laufen jedoch schneller über den Fruchthalter hinweg als die auf dem Endometrium liegenden Blastocysten transportiert werden. Wenn die Keimblasen eine kritische Größe erreicht haben, löst jeder Keim an jedem möglichen Punkt der Uteruswand für sich Pendelwellen aus. Diese bewegen die Blastocysten

so lange gegenseitig hin und her, bis sie alle gleich weit voneinander entfernt sind, d.h. bis sich die von zwei benachbarten Keimen ausgelösten Muskelkräfte die Waage halten. Das hormonell gesteuerte Blastocystenwachstum (CORNER, 1928) löst nicht nur den Verteilungsmechanismus aus, sondern stellt ihn nach Erreichen einer bestimmten Keimblasengröße auch wieder ab. Die Keimblase hat dann eine Durchschnittsgröße von 4-5 mm erreicht und kann vom Uterus nicht mehr transportiert werden (BENNETT und ROWSON, 1961). Jetzt bildet der Uterus halbkugelige Ausbuchtungen über der Blastocyste, und man sieht die Keime ähnlich Erbsen in einer Erbsenschote aufgereiht.

Um den Beweis der gleichmäßigen Verteilung der Blastocysten innerhalb eines Uterushornes zu erbringen, hat MARKEE (1944) Seeigeleier in trächtige Uteri während Östrus, z. Zt. der Ovulation, am 5. und 10. Tag p.c. gegeben. Ausgenommen der Experimente am 10. Tag p.c. wurden die Seeigeleier jeweils gleichmäßig über die Länge des Uterus beim Empfängerweibchen verteilt.

Wie schon an anderer Stelle beschrieben, besteht das uterine Epithel aus einer zylinderförmigen Schicht von sowohl mit Cilien besetzten als auch cilienfreien Zellen. Die Möglichkeit, daß die mit Cilien besetzten Zellen eine Nidation verhindern könnten, indem sie für den Weitertransport der Blastocysten sorgen, klingt nach den eben beschriebenen Vorgängen kaum als wahrscheinlich. Das Verhalten der cilientragenden und nichtcilientragenden Epithelzellen während Östrus, Gravidität und Pseudogravidität sowie nach Ovariektomie untersuchte LARSEN (1962). Am 6. Tag der Gravidität waren die mit Cilien besetzten Zellen nicht mehr auffindbar. SCHOENFELD (1903) registriert den Verlust der Flimmerhaare bei Verwandlung des Uterusepithels in ein Symplasma. Welche Bedeutung die Cilien neben den muskulären und hormonellen Kräften bei der Verteilung und Nidation der Blastocyste spielen, ist nicht restlos geklärt. Auf Grund von Untersuchungen an der Maus glaubt KIRBY (1971) an einen Mechanismus der cilientragenden Uterusepithelzellen, die die Blastocyste schließlich durch Rotation und Chemotaxis in die richtige Position manövrieren.

Daß sowohl die endometriale Reaktionsbereitschaft als auch die einseitigen Maßnahmen der Blastocyste allein noch nicht zur Fest-

setzung eines nidationsreifen Keimes disponieren, ist einleuchtend geworden. Sowohl beim Menschen als auch bei den meisten Säugetieren ist eine große Regelmäßigkeit in der topographischen Lage des Implantationsfeldes zu beobachten. So erfolgt z. B. die Einbettung der menschlichen Blastocyste vorzugsweise in der dorsalen Gebärmutterwand (HERTIG, ROCK und ADAMS, 1956), während sie bei den meisten Rodentiern antimesometrial erfolgt bzw. beim Kaninchen mesometrial.

Um zu kontrollieren, ob über mehrere Graviditäten hinweg der Nidationsort und das Erscheinen von Riesenzellen immer an der gleichen Stelle zu finden sind, wurden bei drei Tieren die Zahl der Keime sowie die keimfreien Intervalle zwischen benachbarten Embryonen überprüft. Dabei fanden wir in ein und demselben Tier über verschiedene Schwangerschaften von 11 bis 5 Keime pro Horn. Durch Markierungen (Seide) konnte keine Regelmäßigkeit und Identität in Bezug auf die Wahl des sich immer wieder an gleicher Stelle einnistenden Keimes ermittelt werden. Dies war nur teilweise so, und wie es schien, rein zufällig. Streckenweise waren Abschnitte in einem Uterushorn zu finden, in denen die Keime so dicht nebeneinanderlagen, daß ein interembryonales Teilstück nicht mehr abzugrenzen war. Die Regel war jedoch, daß relativ gleichmäßige Abstände eingehalten wurden. In einem anderen Tier war nur ein einziger Keim zur Entwicklung gekommen, der nahe dem uterocervicalen Ende altersgemäß entwickelt war (s. Abb. 13 S. 21). Im gleichen Tier fanden wir während einer früheren Gravidität einen degenerierten Keim nahe der Cervix und zwei dem Entwicklungsstadium entsprechend ausgebildete Embryonen am tubalen Ende eines Hornes. Zwischen diesen beiden extremen Implantationsorten lag ein 4-5 cm langes, leeres, d.h. keimfreies Stück Uterus. Diese wenigen Befunde sprechen für BÖVINGS Implantationstheorie. In dem 4-5 cm langen embryonenfreien Stück waren ebenfalls keine Riesenzellen zu finden.

MINOT (1889, 1890), CHIPMAN (1903), FROBÖSE (1931) und AMOROSO (1952) schreiben diesen Zellen einen epithelialen Ursprung zu. DUVAL (1889, 1890) leitet sie von hypertrophischen Bindegewebszellen her. Myogene Abstammung diskutieren DAVIES und HALMI (1953). Für Endothel- und Perithelzellen der Blutkapillaren

halten sie MAXIMOW (1898) und MOSSMAN (1926). Eine andere Gruppe von Forschern erkennt in ihnen eingewanderte Zellen des Trophoblasten (SCHOENFELD, 1903; SANSOM, 1927; ORSINI, 1954; LARSEN, 1962; MEYER, 1969).

So stehen sich zwei Meinungen gegenüber. Eine Gruppe hält die Riesenzellen für eine Bildung an Ort und Stelle aus mütterlichem Gewebe, die andere glaubt an fötale Zellelemente, die im Zuge einer trophoblastischen Invasion eingewandert sind.

Einige Autoren machen nur wenige aufschlußreiche Angaben und erwähnen die Riesenzellen der Obplacenta nur im Rahmen anderer Untersuchungen. MINOT (1890), der die Falten des trächtigen Uterus erstmals in die drei Regionen von Placenta, Periplacenta und Obplacenta eingeteilt hat, beschreibt die Riesenzellen der Obplacenta zuerst am 10. und 11. Tag p.c. Seine "monster cells" sind runde oder ovale Massen mit großen Kernen, die sich von der Submucosa bis hinein in die innere Muscularis erstrecken. Dort sind sie besonders groß. Er vermutet in ihnen einzelne vom Epithel abgeschiedene Zellen, die in das darunterliegende Bindegewebe wandern und sich schließlich am 14. Tag p.c. bis zwischen die Muskelfasern vordrängen. Den Beweis, daß es sich um in die Tiefe wandernde Epithelzellen handelt, leitet er daraus ab, daß die kleineren Riesenzellen unmittelbar unterhalb des Epithels zu finden sind, während er größere nur in tieferen Schichten bis zur Muskelschicht findet. In seinen Arbeiten findet man weder Angaben über Kern- und Protoplasmastrukturen, noch über exakte Größen- und Zahlenangaben.

Die Aussagen von SCHOENFELD (1903) beschränken sich auf die Abbildung einiger Riesenzellen, die er vom 7. bis 9. Tag p.c. an in der Obplacenta beobachtete. Vom 10. Tage an vergrößerten sie sich beträchtlich und können nach diesem Zeitpunkt außer in der Schleimhaut auch in der Muskulatur gefunden werden. Der Verfasser schreibt ihnen trophoblastischen Ursprung zu.

Ebenfalls zu keinem eindeutigen Resultat ist MURAOKA (1919) gekommen, der einen Höhepunkt in der Entwicklung der obplacentaren Riesenzellen am 17. Schwangerschaftstag beobachtete. Um den 26. Tag p.c. konnte er sie kaum noch erkennen. ULESKO-STROGANOWA (1896) hält die Riesenzellen für eine bei der Degeneration der

Drüsenepithelien sich bildende Formation und nimmt deshalb auch einen epithelialen Ursprung an.

Die Tatsache, daß es nur dann zur Ausbildung von Riesenzellen kommt, wenn ein direkter Kontakt zwischen mütterlichem Gewebe und dem Keim zustandekommt, impliziert, daß CHIPMAN (1903) die Riesenzellen der Obplacenta nicht schon am 6. Tag p.c. gesehen haben konnte, da sich zu dieser Zeit die Blastocyste noch frei im Uteruslumen bewegt und noch keine feste Bindung zum Endometrium stattgefunden hat. Hätte CHIPMAN mit seiner Theorie recht, wäre es leicht, die Riesenzellen als materne Bildungen zu klassifizieren.

Wie vielfach gezeigt wurde, steht die noch nicht implantierte Blastocyste in metabolischer Beziehung zum Endometrium, der Keim besitzt jedoch offensichtlich in den ersten sechs Tagen noch nicht die Potenzen, sichtbare morphologische Veränderungen hervorzurufen oder zu veranlassen. Der erste anatomische Kontakt zwischen Blastocyste und Endometrium findet um den 7 1/2. Tag p.c. im Gebiet der Obplacenta statt. Über die Bildung von Syncytien wird schließlich eine feste Verbindung zwischen Trophoblast und Uterusschleimhaut hergestellt (ZIMMERMANN et al. (1963)). Beim Kontakt von Blastocyste und antimesometrialer Uteruswand kommt es zur Ausbildung einer vorübergehenden Dottersackplacenta (PARRY, 1950; LARSEN, 1963). Dabei konnte gezeigt werden, daß um den 8 1/2. Tag p.c. zwischen Blastocyste und antimesometrialer Hemisphäre der innigste Kontakt besteht, der nach PARRY (1950), ZIMMERMANN (1966) und GROSSER (1927) der Ernährung des Embryos dient. Zwei Tage lang, vom Zeitpunkt der Nidation um den 7. Tag p.c. an gerechnet, gelangen Proteine vom maternalen Blutstrom über den Dottersack zum Embryo. Experimente mit Evans Blau scheinen zu beweisen, daß die Serumalbumine ihre höchste Passage-rate in den Dottersack um den 7 1/2. Tag p.c. haben. Um den 9. Tag p.c., bald nach Bildung der Omphaloplacenta, war ein Transmissionsstopp der Albumine zu registrieren. Bei der Suche nach einer möglichen Erklärung für diesen antimesometrialen Kontakt, bei dem es als sicher gelten darf, daß der Trophoblast tief in das Endometrium eindringt und eine Verbindung zum mütterlichen Kapillarsystem herstellt, ist die Dauer des Kontaktes von Bedeutung. Während nach PARRY (1950) dieser obplacentare Kontakt bis

zum 10. Tag p.c. bestehenbleibt, hält GOTTSCHESKI (persönliche Mitteilung) eine Verbindung bis zum 17. Tag p.c., möglicherweise auch darüber hinaus, für sehr wahrscheinlich. Nach der endgültigen Implantation an der Placentarstelle würde der Embryo zumindest über einen gewissen Zeitraum an zwei gegenüberliegenden Stellen mit dem Endometrium verbunden und sozusagen "doppelt implantiert" sein, wenn er nicht vor der eigentlichen Implantation, wie dies von PARRY (1950) ausgeführt wurde, vorzeitig wieder gelöst würde. Da die Placenta erst gegen Ende des zweiten Drittels der Gravidität zur vollständigen Ausbildung gelangt, erscheint eine derartige doppelte nutritive Verbindung im Sinne eines länger bestehenden Prozesses durchaus sinnvoll.

Für den Fall eines trophoblastischen Ursprunges könnte man sich vorstellen, daß nachträglich einwandernde Zellen zunächst klein bleiben, während früher eingewanderte unterdessen eine Größenzunahme erfahren haben, so daß nicht an ein globales, sondern ein kontinuierliches Wachstum zu denken wäre. Mit gleicher Berechtigung läßt sich die Riesenzelle auch als Neubildung in loco diskutieren, die sich im lockeren Bindegewebe durch Resorptions-, Phagocytose- bzw. Syntheseleistungen entsprechend vergrößert. Natürlich sind auch unterschiedliche Größentypen innerhalb der Riesenzellen möglich, die von vornherein begrenzte Ausmaße mitbringen.

DAVIES und HALMI (1953) halten die fibrillären Membransysteme, die sich als longitudinale und transversale Strukturen darstellen, für im Cytoplasma zerfallene Myofibrillen. Neben kontraktile Eigenschaften werden ihnen Stützfunktionen oder auch Transportfunktionen zugeschrieben (ANDERSON et al., 1966; CECIO, 1967). Diese Interpretation erscheint sehr spekulativ.

Die wahrscheinlich großen Zelleistungen könnten ihr Äquivalent in den zu beobachtenden Hypertrophien und Vermehrung der Nucleoli mit entsprechenden vielfältigen Gestaltsänderungen finden. Die Genese der Vakuolenbildung, die sich hauptsächlich in protoplasmareichen Zellen findet, ist nicht immer zu klären (SZYDLEWSKI, 1965). Auch ohne erkennbare Ursachen können z. B. in peripheren Ganglien Vakuolen auftreten (BECKER, 1968). Eine Vakuolisierung kann auch durch Aufnahme von Makromolekülen und osmotisch wirkenden Stoffen hervorgerufen werden (DAVID, 1970).

Mit dem Maximum der Riesenzellentwicklung nimmt auch die Vakuolenbildung zwischen dem 17. und 19. Tag der Gravidität ständig zu (FROBÖSE, 1931). Es handelt sich hierbei sicher um regressive Veränderungen der Zellen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen hierzu liefern LARSEN (1963) und VESTER (1972).

Einen Zusammenhang zwischen Corpus luteum und den obplacentaren Riesenzellen versucht MEYER (1969, 1970, 1973) mit seinen Untersuchungen nachzuweisen. Durch Kontinuitätsunterbrechungen der Tube auf der einen Seite erreichte er einseitige Schwangerschaften auf der anderen Seite. Am 10., 12. und 14. Tag der Gravidität führte er Autotransplantationen durch. Dabei amputierte er das schwangere Horn und brachte Transplantate des antimesometrialen Eikammerpoles in die Wand des leeren Hornes. Am 21. Tag der Gravidität wurden die Tiere getötet. Zu dieser Zeit war der Gelbkörper ebenso entwickelt wie am Tage des Eingriffs. Die Riesenzellen fand er im Innern der Transplantate zu Haufen gruppiert. Bei einer Gruppe von Kontrolltieren entfernte er wie oben am 14. Tag der Schwangerschaft das gravide Horn, ohne jedoch zu transplantieren. Nun zeigte der Gelbkörper am 21. Tag der Schwangerschaft ausgeprägte Zeichen der Rückbildung.

Bei den anschließenden Homotransplantationen, bei denen er Stückchen des antimesometrialen Eikammerpoles eines 5 Tage schwangeren Kaninchens in das Mesometrium eines zweiten, pseudograviden Tieres vom 2., 5. und 8. Tag p.c. transplantierte, fand er, daß die Gelbkörper der Tiere, die Transplantate trugen, verglichen mit den Gelbkörpern nichtoperierter Vergleichstiere am 21. Tag der Pseudogravidität deutlich ausgeprägter waren. Schließlich wurden am 14. Tag der Gravidität bei den Tieren mit Autotransplantationen und den Kontrolltieren die Embryonen und ihre Anhangsgebilde extirpiert, so daß als embryonale Strukturen lediglich die obplacentaren Riesenzellen in der Uteruswand verblieben. MEYER hält die Riesenzellen für Invasionszellen aus dem Trophoblasten. Am 21. Tag der Schwangerschaft wurde ein intakter Gelbkörper gefunden, der keine Zeichen einer Rückbildung zeigte.

Zusammengefaßt zeigen diese Experimente, daß die angenommenen trophoblastischen Riesenzellen der Obplacenta die Aktivität des schwangeren Gelbkörpers aufrechterhalten. Sie sollen nach der Amputation des graviden Uterushornes die Aktivitäten des pseudo-

schwangeren Gelbkörpers nach ihrem physiologischen Ende beträchtlich verlängern. Im Falle der Abwesenheit direkter fötomaterner Verbindungen sind sie in der Lage, die funktionelle Aktivität des Luteinparenchyms aufrechtzuerhalten oder zumindest deren schnelle Rückbildung beträchtlich zu verlangsamen.

Daß trophoblastische Elemente Hormone produzieren können, ist bekannt und wiederholt beschrieben worden (DEANE et al., 1962; DE FEO, 1962; BROWN und BRADBURY, 1947; DICZFALUSY, 1964; JONES, GEY und GEY, 1943; HUFF und EIK-NES, 1966; SEAMARK und LUTWAK-MANN, 1972; BOYD und HAMILTON, 1960).

Bei den Untersuchungen von MEYER (1969, 1970, 1973) vermißt man vor allem Angaben über den Hormonspiegel zum Zeitpunkt der ausgeführten Experimente und im Augenblick der Kontrollen. Denn die Frage, wie lange im Blut zirkulierende Hormone auch noch nach Entfernung der Drüsen bzw. Zellen, die sie produzierten, wirken können, wäre hierbei von großer Bedeutung. Untersuchungen zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Ovarien und obplacentaren Riesenzellen sind im Gange.

Zu den von MEYER (1973) herausgestellten Beziehungen zwischen der Anzahl der anwesenden Riesenzellen, der Unversehrtheit des Gelbkörpers und der Aufrechterhaltung der schwangeren Strukturen des Endometriums läßt sich sagen, daß wir bei über 40 Laparoskopien oftmals mehr Implantationen in einem Uterushorn gefunden haben, als deutlich entwickelte Corpora lutea zu sehen waren. Dies jedenfalls würde eine Diskrepanz zwischen der Zahl der Riesenzellen und der Anzahl der Corpora lutea bedeuten. Die Kontrolluntersuchungen MEYERs müssen zurückhaltend bewertet werden, da bei der Zählung und genauen Erkennung der Gelbkörper zu diesem Zeitpunkt Schwierigkeiten bestehen. Am besten sind sie zwischen dem 11. und 15. Tag zu zählen (GOTTSCHEWSKI und ZIMMERMANN, 1973). Daß während der Pseudogravidität alle der Gravidität ähnelnden Erscheinungen an der Gebärmutter unabhängig von der Gegenwart des Fetus auftreten und nur durch das Corpus luteum ausgelöst werden, beweisen die hierbei erhobenen Untersuchungsergebnisse von KNAUS (1929) und BEIER (1971, 1973). Ferner konnten COON und SPIES (1964) nachweisen, daß die durch Hormoninjektionen ausgelöste Bildung von Corpora lutea ebenso lange wie solche nach einer normalen Kopulation, etwa bis zum 18. Tag der Gravidität,

vorhanden waren. Auch bei einer durch vasktomierte Böcke hervorgerufenen Scheinschwangerschaft bleiben die Corpora lutea bis zwischen dem 14. und 17. Tag funktionsfähig (LABHSETWAR, 1972; BEIER, 1971, 1973). Auch das transitorische Erscheinen der Glande myométriale endocrine um den 16. Tag p.c. (ANCEL und BOUIN, 1911; MURAOKA, 1919; FRÄNKEL, 1913; MOSSMAN, 1926 und FROBÖSE, 1931) in der inneren Muskelschicht erinnert an das Verhalten des Corpus luteum. Eine Beziehung zwischen dem Corpus luteum und der myometrialen Drüse besteht möglicherweise darin, daß Ersteres zu funktionieren aufhört, wenn sich die myometriale Drüse bildet.

Eindeutige und unzweifelhafte Beweise für eine trophoblastische Abstammung der obplacentaren Riesenzellen liegen nicht vor. Die zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme mögliche Einwanderung der Riesenzellen in den obplacentaren Uterusanteil, wie sie von SCHOENFELD (1903), SANSOM (1922, 1927), ORSINI (1954), LARSEN (1963) und MEYER (1969, 1970) diskutiert wird, setzt eine aktive Bewegungsfähigkeit voraus. SANSOM (1927) beobachtet, daß sich das Cytoplasma oft in langen, pseudopodienartigen Fortsätzen weiterbewegt. LARSEN (1963), der die Riesenzellen elektronenmikroskopisch untersuchte, geht nicht auf Strukturen ein, die einen Anhalt für eine aktive Bewegungsfähigkeit geben würden. Möglicherweise wird die "Wanderungsfähigkeit" häufig auf Grund der Tatsache postuliert, daß die Riesenzelle erst nach dem obplacentaren Kontakt gesehen wird. Der Vorgang der Einwanderung wurde bislang von keinem Autor genau beschrieben.

Die in der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtungen unterstützen dagegen eher die von DUVAL (1889, 1890), MINOT (1889, 1890), FROBÖSE (1931) und AMOROSO (1952) vertretene Ansicht, daß es sich bei der Riesenzelle um eine spezifische Bildung der Uteruswand als Reaktion auf den Kontakt mit dem mütterlichen Gewebe handelt.

FROBÖSE (1931) sieht die Zellen innerhalb des Epithelstreifens bis zu einer bestimmten Größe heranwachsen und die so gebildete jugendliche Riesenzelle nach Abschnürung vom Epithelverband unmittelbar unterhalb des Schleimhautepithels liegen. Da es keine charakteristischen Unterschiede zwischen den Zellen direkt unterhalb des Schleimhautepithels und denen nahe der Muscularis gibt,

wäre diese Theorie vorstellbar. Es bleiben jedoch Fragen offen. Warum z. B. wandern die Zellen in die Tiefe? Welche Faktoren verleihen einzelnen Epithelzellen Umwandlungsfähigkeit und besondere Eigenschaften?

ANTON, BRANDES und BARNARD (1969) beschreiben eine kettenähnliche Reaktionsfolge von Epithelabbauprodukten, Riesenzelle und Myometriumstoffwechsel in den Uteri gravider Ratten.

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden alle bisher diskutierten Mechanismen z. Zt. der Nidation in Gang gesetzt. Sobald nun die in nächster Nähe des Keimes liegenden Kapillaren eröffnet werden, kommt es durch Übertritt von "Keimsubstanzen" zu histologischen Veränderungen. Der Entstehung der Riesenzellen aus Bindegewebs- oder Deciduazellen (KREHBIEL, 1931, 1937; SHELESNYAK, 1962; DE FEO, 1967; SHELESNYAK et al., 1970; FINN, 1971; TEKE-LIOGLU-UYSAI et al., 1975) im Sinne einer Umbildung, Weiterentwicklung bzw. Hypertrophie durch Produktion oder Aufspeicherung von Material kommt nach unseren Erkenntnissen eine größere Bedeutung zu als der Vorstellung, daß diese Zellen trophoblastischen Ursprungs sind. Ob sich prädestinierte oder vorprogrammierte Bindegewebszellen nach einer Informationsübermittlung seitens des Keimes oder der Decidua oder beider Systeme zu Riesenzellen weiterentwickeln, muß offen bleiben.

In Übereinstimmung mit LOEB (1908) konnte herausgefunden werden, daß durch Traumatisierung des Endometriums beliebig Deciduen zu erzeugen waren und daß hierzu weder eine vorangegangene Befruchtung des Eies noch ein Kontakt des Eies mit der Uterusschleimhaut erforderlich war. Bilaterale Ovariectomien verhinderten dagegen die Bildung einer Decidua. Dagegen spielt Heparin eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Decidua. Auch die Injektion von Luft in ein pseudogravidum Endometrium ist Ursache für die Entstehung einer Decidua. Bei der künstlichen Bildung der Decidua im Kaninchenuterus findet man alle Erscheinungen wie in einer normalen Gravidität, jedoch fehlen die Riesenzellen. Transplantationen von homogenisiertem Embryonalextrakt in Verbindung mit Glaskugeln und Teflonkugeln in ein einseitig gravidum Empfängertier führten ebenfalls nicht zur Ausbildung von Riesenzellen. Entsprechende Untersuchungen werden z. Zt. durchgeführt. Neben dem Reiz der Wundfläche müssen noch andere Re-

aktionssysteme eine Rolle spielen.

Einer der wichtigsten Faktoren bei der Abwehrreaktion gegen Fremdeiweiß ist der immungenetische Unterschied zwischen dem Spender und dem Empfänger. In dem Maße, wie das Fremdeiweiß mehr und stärkere Antigene enthält, die nicht zugleich in den Zellen des Empfängers vorhanden sind, wird der antigene Reiz, der von den Zellen des Fremdeiweißes ausgeht, stärker sein und die immunologische Reaktion intensiver. Ob der obplacentaren Riesenzelle und dem gesamten Nidationsvorgang in Verbindung mit diesen immunologischen Vorgängen bestimmte Aufgaben zufallen, müßte mit entsprechenden immunologischen Untersuchungsmethoden abgeklärt werden. Daß der Keim, der ja das Fremdeiweiß des ursprünglichen Spermiums enthält, nicht schon während seiner Tubenwanderung als Antigen wirkt, wird durch eine im Eileiter frühzeitig aufgelaagerte Mucoproteidschicht verhindert.

Diese Fremdeiweißmaskierung geht kurz vor der Nidation durch Abbau der den Keim umgebenden Schichten wieder verloren. Nun kommt es aber während des Nidationsvorganges zwischen dem 7. und 8. Tag p.c. zur Überschwemmung der Fruchtblase mit mütterlichem Eiweiß. In diesen Vorgängen könnte die fundamentale Bedeutung des Nidationsvorganges und der Riesenzellen zu sehen sein, ohne die es möglicherweise kein Fortbestehen der Gravidität geben würde (ZIMMERMANN, 1966).

Hinweise dafür, daß bei der Nidation dem Trophoblasten die Aufgabe der Aufnahme von mütterlichem Eiweiß zufällt, führt KIRBY (1962) auf zwei Beobachtungen zurück. Transplantiert man 3 1/2 Tage alte Mäuseblastocysten unter die Nierenkapsel anderer Mäuse, so läuft die Entwicklung nahezu normal weiter, und der Trophoblast durchdringt und zerstört das Nierengewebe. Wurden dagegen 6 1/2 Tage alte Embryonen, ohne das angrenzende Trophoblastgewebe, an den gleichen Ort transplantiert, setzte eine starke Abwehrreaktion ein.

Ob und in welchem Maße den Riesenzellen eine suppressive Aufgabe zufällt, bedürfte einer exakten Abklärung.

Bei den bisherigen Betrachtungen der Riesenzellentstehung wurde immer von einer unizellulären Genese ausgegangen. Natürlich besteht auch die Möglichkeit, daß die Riesenzellen als Konfluenz-

produkt mehrere Zellen und damit einen multizellulären Ursprung haben. Als mögliche Entstehungsformen von Riesenzellen beschreibt DÖRR und QUADBECK (1970) drei Wege: 1) sie entstehen als Plasmoidien in der Folge fortgesetzter Kernteilungen ohne nachfolgende Plasmateilung; 2) als Syncytien, die aus der Verschmelzung ursprünglich getrennt gewesener Zellen resultieren. Infolgedessen besitzen Syncytien die Anzahl von Kernen, die der Anzahl der zusammengetretenen Zellen entspricht, und 3) Symplassen als Ausdruck vielkerniger Plasmamassen, die aus dem Untergang und der nachfolgenden Verschmelzung von Zellen entstanden sind.

KREHBIEL (1931) gibt als Beispiel für eine multizelluläre Genese an, daß die Riesenzellen bei *Citellus townsendi* keine einzeln hypertrophierenden Zellen sind, sondern aus der Fusion einer Gruppe von Zellen, die zunächst ein rein passives Produkt sind, später allerdings aktiver werden.

Eine endgültige Antwort auf die Frage nach dem Ursprung der Riesenzellen würden Untersuchungen am Chromosomenmaterial dieser Zellen bringen. BARR und BERTRAM (1949) konnten nachweisen, daß Geschlechtsunterschiede am Interphasekern somatischer Zellen bei Säugetieren vorkommen. Im Kern weiblicher Individuen findet sich nahe der Kernmembran ein Gebilde, das als Geschlechtschromatin (Sex-Chromatin) bezeichnet wird. GORDEJEVA (1964) und ZYBINA (1965) untersuchten Trophoblastzellen der Kaninchenblastocyste während der Nidation auf das Vorhandensein von Sex-Chromatin. Bei 4 von 6 Embryonen konnte ZYBINA (1965) derartige Sexchromatinkörper nachweisen. Das Geschlechtschromatin in den obplacentaren Riesenzellen wäre ein unumstößlicher Beweis für einen fötalen Ursprung.

In jüngerer Zeit gelang es, bei Untersuchungen an menschlichen Chromosomen den distalen Anteil des langen Armes des Y-Chromosoms mit besonderen Fluoreszenzuntersuchungsverfahren als fluoreszierendes Körperchen, sogen. F-body, darzustellen (PEARSON, BOBROW und VOSA, 1970; ZABEL, 1973). Inwieweit das Y-Chromosom des Kaninchens überhaupt sichtbar gemacht werden kann und ob das Verfahren in Analogie zum Menschen angewandt werden kann, wird ebenfalls z. Zt. geprüft.

V. Zusammenfassung

Im Bereich der obplacentaren Uteruswand des Kaninchens werden vom 11. Tag der Gravidität bis zum 3. Tag post partum Riesenzellen beobachtet. Sie sind nicht nachweisbar beim Östrustier, nicht unter dem Einfluß von Ovulationshemmern sowie nicht in der Pseudogravidität.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe operativer und histologischer Methoden untersucht, ob es in einem Uterushorn auch dann zur Ausbildung von Riesenzellen kommt, wenn vor dem Follikelsprung eine Tube ligiert wurde und somit keine Keime in diesen Gebärmutterteil gelangen und Kontakt mit dem Endometrium aufnehmen konnten. Im kontralateralen Horn dagegen konnten die Keime ungehindert einwandern und zur Implantation gelangen.

Im graviden Gebärmutterhorn wurden an den Nidations- bzw. Implantationsstellen im Bereich der Obplacenta Riesenzellen gefunden. In den interembryonalen Abschnitten (Intersegmenten), die sich in unterschiedlicher Größe zwischen benachbarten Embryonen ausdehnen, konnten keine Riesenzellen nachgewiesen werden.

In dem "leeren", nicht mit Keimen besetzten, abgebundenen Uterushorn fanden sich zu keinem Zeitpunkt und an keiner Stelle des Hornes Riesenzellen oder riesenzellähnliche Strukturen. Hier kam es lediglich zu histologischen Veränderungen ähnlich denen im kontralateralen Horn, wie sie unter einer Gravidität bzw. Pseudogravidität beobachtet werden.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß es bei der Entstehung bzw. Ausbildung der Riesenzellen zu ganz spezifischen, mit engem Spielraum synchron aufeinander abgestimmten Interaktionen zwischen den beiden Systemen Keim und Uterus kommen muß, die nicht nur die Anwesenheit, sondern eine direkte Kontaktaufnahme zwischen den beiden Partnern voraussetzen. Daß auch im interembryonalen Bereich keine Riesenzellen zu finden waren, ist beweisend dafür, daß eine bloße Berührung, wie sie während der Verteilung der Keime entlang des gesamten Hornes vorkommt, nicht ausreicht, eine Formation von Riesenzellen zu induzieren. Ohne Präsenz und innige Verbindung zwischen Keim und Endometrium kommt es nicht zur Ausbildung oder Entstehung von Riesenzellen in der Obplacenta des Kaninchens. Eine humorale Auslösung der Entstehung von Riesenzellen kann ausgeschlossen werden.

VI. Literaturverzeichnis

- ADAMS, C.E.: Egg-Uterus Interrelationships. Advances in the Biosciences. Schering Symposium on Mechanisms involved in conception. Pergamon Press Vieweg. 149-161 (1969)
- ADAMS, C.E.: Ovarian control of early embryonic developement within the uterus. Reprod. in the female mammal. G.E. Lamming and E.C. Amoroso. 59:16, 532-548 (1967)
- ADAMS, C.E.: Prenatal mortality in the rabbit. J. Reprod. and Fertil. 1, 36-44 (1960 a)
- ADAMS, C.E.: Studies on prenatal mortality in the rabbit. The amount and distribution of loss before and after implantation. J. Endocrin. 19, 325-344 (1960 c)
- ADAMS, C.E.: Studies on prenatal mortality in the rabbit. The effect of transferring varying numbers of eggs. J. Endocrin. 24, 471-490 (1962)
- ADAMS, C.E.: The fate of fertilized eggs transferred to the uterus or oviduct during advanced pseudopregnancy in the rabbit. J. Reprod. Fertil. 26, 99-111 (1971)
- ALDEN, R.H.: Implantation of the rat egg.
I. Experimental alteration of uterine polarity. J. Exp. Zool. 100, 229 (1945)
- ALDEN, R.H.: Implantation of the rat egg.
III. Origin and development of primary trophoblast giant cells. Amer. J. of Anat. 83, 143 (1948)
- ALDEN, R.H.: Implantation of the rat egg.
Amer. J. of Anat. 83, 229-235 (1948)
- AMOROSO, E.C.: Placenta haemochorialis. Marshall's Physiology of Reprod. 15, 11, 243-297 (1950)
- AMOROSO, E.C.: Placentation. Marshall's Physiology of Reprod. 2, 127-311 (1952)
- ANCEL, P. et BOUIN, P.: Sur l'existence d'une glande myométriale endocrine chez la lapine gestante. Compt. rend. ass. anat. Paris. 13, 97-103 (1911)
- ANDERSON, W.A., WEISSMAN, A. and ELLIS, R.A.: A comparative study of microtubules in some vertebrate and inter-vertebrate cells. Zeitschr. Zellforsch. 71, 1-13 (1966)

- ANDO, Y. and YAMASHITA, R.: The distribution of the minute blood vessels of the pregnant rabbit's uterus. Hiroshima Igahn. 5, 41-44 (1952)
- ANTON, E., BRANDES, D. and BARNARD, S.: Lysosomes in uterine involution, distribution of acid hydrolases in luminal epithelium. Anat. Record. 164, 231-252 (1969)
- ASAMI GOICHI: Observations on the follicular atresia in the rabbit ovary. Anat. Record. 72, 26-27 (1920)
- ASDELL, S.A.: Patterns of Mammalian reproduction. 2nd Ed. Cornell University Press, Ithaca New York (1964)
- ASSHETON, R.: On the causes which lead to the attachment of the mammalian embryo to the wall of the uterus. Quart. J. Micr. Sci. 37, 113-164 (1895 a)
- BARR, M.L. and BERTRAM, E.G.: A morphological distinction between neurons of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature 163, 676-677 (1949)
- BECKER, K.: Über die vakuolenhaltigen Nervenzellen im Ganglion cervikale der Ratte. Zeitschr. Zellforsch. 88, 318-339 (1968)
- BEIER, H.M.: Biochemisch-entwicklungsphysiologische Untersuchungen am Proteinemilieu für die Blastocystenentwicklung des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) Zoll. Jb. Anat. 85, 72-190 (1968)
- BEIER, H.M.: Das Proteinemilieu im Serum, Uterus und Blastocysten des Kaninchens vor der Nidation. Cell. Biochem. Morphogen. Konstanz (1966)
- BEIER, H.M.: Die Pseudogravidität des Kaninchens nach Stimulierung mit Choriongonadotropin. Dissertation Marburg (1971)
- BEIER, H.M.: Protein patterns of endometrial secretion in the rabbit. Ovo-Implantation Human Gonadotropins and Prolactin. 157-163 (1970)
- BEIER, H.M., PETRY, G. und KÜHNEL, W.: Endometrial Secretion and early mammalian development. 21. Colloquium der Ges. f. Biol. Chem. 264-285 (1970)
- BEIER, H.M. und KÜHNEL, W.: Pseudopregnancy in the rabbit after stimulation by human chorionic gonadotropin. Hormone Res. 4, 1-27 (1973)

- BEIER, H.M.: Veränderungen am Proteinemuster des Uterus bei dessen Ernährungsfunktion für die Blastocyste des Kaninchens. *Verh. Dtsch. Zool. Ges.* 31, 139-148 (1967)
- BENNETT, J.P. and ROWSON, L.E.A.: The use of radioactive artificial eggs in studies of egg transfer and transport in the female reproductive tract. *Proc. IV. Intern. Congr. Anim. Reprod.* 2, 360-366 (1961)
- BLANDAU, R.J.: Embryo-endometrial interrelationship in the rat and guinea pig. *The Anat. Record.* 104, 331-360 (1949)
- BOYD, J.D. and HAMILTON, W.J.: The giant cells of the pregnant human uterus. *Journal of obstet. and gyn.* 67, 208-218 (1960)
- BÖVING, B.G.: Anatomical analysis of rabbit trophoblast invasion. *Contr. to embryologie.* 254, 35-55 (1962)
- BÖVING, B.G.: Biomechanics of implantation. The biology of the trophoblast. 423-442 (1971)
- BÖVING, B.G.: Blastocyst-Uterine relationships. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. The mammalian fetus: Physiological aspects of development. 19, 9-28 (1954)
- BÖVING, B.G.: Implantation. *Annals New York Academy of Sci.* 75, 700-725 (1959)
- BÖVING, B.G.: Implantation. Fetal homeostasis. ed. R.M. Wynn New York, NY Acad. Sci. 138-177 (1965 a)
- BÖVING, B.G.: Implantation Mechanisms. Mechanisms Concerned with Conception. Chapt. VII, 321-396 (1963)
- BÖVING, B.G.: Invasion mechanisms in implantation (abstract) *Anat. Record.* 136, 168 (1960 a)
- BÖVING, B.G.: Internal Observation of rabbit uterus. *Science.* 116, 211-214 (1952)
- BÖVING, B.G.: Rabbit blastocyst distribution. *Amer. J. Anat.* 98, 403-434 (1956)
- BÖVING, B.G.: Some mechanical aspects of trophoblast penetration of the uterus epithelium in the rabbit. Egg Implantation. Ciba Foundation Study Group No 23. 72-107 (1966)

- BROWN, W.E. and BRADBURY, J.T.: A study of the physiologic action of human chorionic hormone. The production of pseudopregnancy in women by chorionic hormone. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 53, 749-757 (1947)
- BUECHNER, H.K.: Unilateral implantation in the Uganda hob. *Nature.* 190, 738 (1961)
- CANIVENCE, R. et LAFFARGUE, M.: Survie des blastocysts de rat en l'absence d'hormones ovariennes. *C.R. Acad. Sci.* 245, 1752-54 (1957)
- CECIO, A.: Ultrastructural features of cytofilaments within mammalian endothelial cells. *Zeitschr. Zellforsch.* 83, 4048 (1967)
- CHAMBON, Y.: Absence d'influence de fortes doses de prolactine sur le temps de l'ovoimplantation chez la rate. *C.R. Soc. Biol.* 143, 1531-1534 (1949)
- CHAMBON, Y.: L'ovoimplantation chez la lapine. In: Y. Chambon, Titres et travaux scientifiques. Tours: Arrault et Cie. 19-27 (1952)
- CHANG, M.C.: Development and fate of transferred rabbit ova or blastocyst in relation to the ovulation time of recipients. *Journal of Exp. Zool.* 114, 197-215 (1950)
- CHIPMAN, W.: Observations of the placenta of the rabbit, with special reference to the presence of glycogen, fat and iron. *Reprots. from the Lab. of the Roy. Coll. Physicians, Edinburgh.* 8, 227-485 (1903)
- COLLINS, G.H.: Glial cell changes in the brain stene of thianine-deficient rats. *Amer. J. Pathol.* 50, 791-814 (1967)
- COON, L.L. and SPIES, H.G.: Anti-luteotrophic effect of LH on rabbit corpora lutea. *J. Animal. Sci.* 23, 903 (1964)
- CORNER, G.W.: Physiology of the corpus luteum. I. The effect of very early ablation of the corpus luteum upon embryos and uterus. *Amer. J. Physiol.* 86, 74-81 (1928)
- CRANDALL, W.D.: A quantitative study of the influence of the ovarian hormones on hyperplasia by mitosis in the rabbit uterus in early pregnancy. *Anat. Rec.* 72, 195-210 (1938)
- DAVID, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. Springer Verlag, Wien (1970)

- DAVIES, J. and HALMI, N.S.: A note on the myogenic of the obplacental giant cells of the rabbit uterus. The Anat. Record. 116, 227-236 (1953)
- DAVIES, J. and HESSELD AHL, H.: Comparative embryology of mammalian blastocysts. The Biology of the Blastocyst. by R.J. Blandau. 27-48 (1971)
- DE FEO, V.: Decidualization. Cellular Biology of the Uterus. ed. R. M. Wynn. 191-290 (1967)
- DEANE, H.W., RUBIN, B.L., DIRKS, E.C., LOBEL, B.C. et LEIPSNER, G.: Trophoblastic giant cells in placenta of rats and mice and their probable role in steroid hormone production. Endocrin. 70, 407-419 (1962)
- DELGADO, R. and FRIDHANDLER, L.: Enzyme changes in the rabbit uterus in early pregnancy. Exp. Cell. Res. 34, 45-53 (1964)
- DENKER, H.W.: Enzym-Topochemie von Frühentwicklung und Implantation des Kaninchens. I. Glykogenstoffwechsel. Histochemie. 25, 256-267 (1971)
- DENKER, H.W.: Enzym-Topochemie von Frühentwicklung und Implantation des Kaninchens. III. Proteasen. Histochemie. 25, 344-360 (1971)
- DENKER, H.W.: Enzym-Topochemie von Frühentwicklung und Implantation des Kaninchens. II. Glykosidasen. Histochemie. 25, 268-285 (1971)
- DENKER, H.W.: Topochemie hochmolekularer Kohlehydratsubstanzen in Frühentwicklung und Implantation des Kaninchens. Dissertation, Marburg (1969)
- DENKER, H.W.: Zur Enzym-Topochemie von Frühentwicklung und Implantation des Kaninchens. Dissertation, Marburg (1969)
- DICZFALUSY, E.: Endocrine functions of the human fetoplacental unit. Fedn. Proc. Symposia. 23, 791-798 (1964)
- DOERR, W. und QUADBECK, G.: Allgemeine Pathologie. Springer Verlag, Berlin (Taschenbücher) (1970)
- DUMONT, L. et GERMAIN, A.: Observations cytologique et cytochimiques sur les cellules geantes des regions uteroplacentaires de la lapine. Comp. rendus de l'association des anatomistes. 117, 537-546 (1963)
- DUVAL, M.: Le placenta des rongeurs. J. de l'Anat. et de la Physiologie. 537-627 (1889)

- DUVAL, M.: Le placenta des rongeurs: Le placenta du lapin. J. Anat. Paris. 26, 273-344 (1890)
- ENDERS, A.C.: Electron microscopy of an early implantation stage, with a postulated mechanism of implantation. Developmental Biology. 10, 395-410 (1964)
- ENDERS, A.C. and SCHLAFKE, S.: A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. Amer. J. of Anat. 120, 185-199 (1967)
- ENDERS, A.C. and SCHLAFKE, S.: Cytological aspects of trophoblast-uterine interaction in early implantation. Journal of Anat. 82, 1-9 (1948)
- FAGIN, J. and REYNOLDS, S.R.M.: The Endometrial Vascular bed in relation to rhythmic uterine motility, with a consideration of the functions of the intermittent contractions of oestrus. Amer. J. of Physiol. 117, 86-91 (1936)
- FARNER, D.S.: Comparative physiology photoperiodicity. Ann. Rev. of Physiol. 23, 71-96 (1961)
- FINN, C.A. and MC LAREN, A.: A study of the early stages of implantation in mice. J. Reprod. Fert. 13, 259-267 (1967)
- FINN, C.A.: The biology of Decidual cells. Advances in Reproductive Physiol. ed. M.W.H. Bishop. 5, 1-26 (1971)
- FISCHER, A.: Die Abhängigkeit des Implantationsortes von Feinbau und Gefäßanordnung im Uterus bei Mesocricetus auratus Waterhouse. Z. Anat. Entwicklungsgesch. 125, 189 (1966)
- FRAENKEL, L.: Untersuchungen über die sogenannte Glande endocrine myométriale. Archiv für Gyn. 15-230 (1913)
- FRAZER, J.F.D.: The site of implantation in the rat. J. Embryol. exp. Morph. 3, 331-334 (1955)
- FROBOESE, H.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie des Kaninchenuterus. I. Über einkernige Riesenzellen in der Obplacenta und über die Glande myométriale endocrine. Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forsch. 23, 121-168 (1931)
- GLENISTER, T.W.: Observations on the behaviour in organ culture of rabbit trophoblast from implanting blastocysts and early placentae. J. of Anat. 95, 474-484 (1961 b)
- GODET, R.: Recherches sur la structure intime du placenta du lapin. Dissertation Neuveville, u. 8, p. 48 Taf. II

- GORDEJEVA, A.F.: Morphological changes in nuclei of the giant cells of the trophoblast from the antimesometrical part of the uterus in a pregnant rabbit. Tsitologiya, Moskau. 6, 348-352 (1964)
- GOTHIE, S.: Placentation in the rabbit studied by means of sulphur 35. Egg Implantation. 23, 59-71 (1966)
- GOTTSCHESKI, G.H.M.: Probleme der Frühentwicklung beim Säugetier. Naturwiss. Rundschau. 15, 257-264 (1962)
- GOTTSCHESKI, G.H.M. und ZIMMERMANN, W.: Die Embryonalentwicklung des Hauskaninchens, Normogenese und Teratogenese. Verlag M. & H. Schaper, Hannover (1973)
- GREENWALD, G.S.: A study of the transport of ova through the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 12, 80-95 (1961)
- GREENWALD, G.S.: Interruption of pregnancy in the rabbit by the administration of estrogen. J. Exp. Zool. 135, 461-481 (1957)
- GREGORY, F.W.: The early embryology of the rabbit. Contr. Embryol. Carnegie Inst. Washington. 21, 141-168 (1930)
- GROSSER, O.: Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. J. F. Bergmann Verlag, München. 122-134 (1927)
- HAFEZ, E.S.E. and TSUTSUMI, Y.: Changes in endometrial vascularity during implantation and pregnancy in the rabbit. Amer. J. of Anat. 118, 249-264 (1966)
- HAFEZ, E.S.E.: Effect of progestational stage of the endometrium on implantation, fetal survival and fetal size in the rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. J. Exp. Zool. 151, 217-226 (1962)
- HAFEZ, E.S.E.: Implantation capacity and prenatal development in the rabbit as affected by maternal environment. V. Congr. Intern. Reprod. anim. Fecond. artif. Trente 175-180 (1964)
- HAFEZ, E.S.E.: Maternal effects on implantation and related phenomena in the rabbit. Experientia, Basel 24, 234-237 (1965)
- HAMMOND, J.: On the causes responsible for the development progress of the mammary glands in the rabbit during the latter part of pregnancy. Proc. Roy. Soc. 89, 534-545 (1917)

- HAMMOND, J.: Pregnancy and nutrition of the embryo in the rabbit. Marshall's Physiology of Reproduction. 16 (1937)
- HERTIG, A.T., ROCK, J. and ADAMS, E.C.: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Amer. J. Ant. 98, 435-494 (1956)
- HORST, C.J. van der: The placentation of Elefantus. Trans. Roy. Soc. 32, 435 (1950)
- HUFF, L. and EIK-NES, K.B.: Metabolism in vitro of acetate and certain steroids by six-day-old rabbit blastocysts. J. Reprod. Fert. 11, 57-63 (1966)
- JAISLE, F.: Bau und Funktion des Myometriums. Kurze Übersicht der Anatomie und Biochemie und Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur. Med. Welt. 2076-2081, 2202-2207 (1964)
- JANIAK, M.J.: Das endokrine System bei der Fortpflanzung der Versuchs- und Nutztiere und des Menschen. Verlag M. & H. Schaper, Hannover (1971)
- JONES, G.E., GEY, G.O. and GEY, M.K.: Hormone production by placental cells maintained in continuous culture. Bull. Johns Hopkins Hosp. 72, 26-38 (1943)
- JÖCHLE, W.: The circadian rhythm in female reproduction. Reproduction in the female mammal. 591.16, 267-281 (1966)
- JÖCHLE, W.: Über die Wirkung von Dauerbelichtung auf Cyclus, Züchterfolg und spontanes Mammatumorstadium bei Mäusen. Atti VII conferenza Della società per lo studio dei ritmi biologici, Panminerva medica siena 57 (1960)
- KELLAS, L.: Observations on the reproductive activities measurements and growth rate of the Dikdik. Proc. Zool. Soc. London. 124, 751 (1954)
- KIRBY, R.S.: zitiert nach Zimmermann. Nature. 194, 785 (1962)
- KIRBY, R.S.: Blastocyst-uterine relationship before and during implantation. The Biology of the Blastocyst ed. by R.J. Blandau. 27-48 (1971)
- KIRBY, R.S., POTTS, D.M. and WILSON, I.B.: On the orientation of the implanting blastocyst. J. of Embryol. and exp. morph. London. 17, 527-532 (1967)
- KIRCHNER, C.: Untersuchungen an uteruspezifischen Glykoproteinen während der frühen Gravidität des Kaninchens. Wilhelm Roux'Archiv. 164, 97-133 (1969)

- KLEIN, M.: La muqueuse utérine de la lapin.
Contr. a l'histophys. des muqueuses. Bull. Histol.
Appl. 10, 327-354 (1934)
- KNAUS, H.: Zur Physiologie des Corpus luteum.
Archiv für Gyn. 138, 201-212 (1929)
- KREHBIEL, R.: Cytological studies of the decidual reaction
in the rat during early pregnancy and in the production
of deciduomata. 2, 212-233 (1937)
- KREHBIEL, R.: History of the decidual plasmodia or giant cells
of citellus townsendi. The Anat. Rec. 50, 275-288 (1931)
- KREHBIEL, R. and PLAGGE, J.C.: Distribution of ova in the rat
uterus. Anat. Rec. 143, 239 (1962)
- KÜHNEL, W., BEIER, H.M. und PETRY, G.: Untersuchungen zur
hormonellen Regulation der Praeimplantationsphase der
Gravidität. II. Histologische, topochemische und bio-
chemische Analysen am hormonbehandelten, pseudograviden
Kaninchenuterus. Cytobiologie. 4/1, 9-40 (1971)
- KULANGARA, A.C.: Volume and protein concentration of rabbit
uterine fluid. J. of Reprod. and Fertil. 28, 419-425
(1971)
- LABHSETWAR, A.P.: Pituitary luteinizing hormone content of
unmated, pseudopregnant, pregnant and progesterone-
treated rabbits. J. Reprod. Fertil. 29, 425-428 (1972)
- LARSEN, J. F.: Electron microscopy of the chorio-allantois
placenta of the rabbit. J. Ultrastructure Res. 8,
327-338 (1963)
- LARSEN, J.F.: Electron microscopy of the implantation site
in the rabbit. Am. J. of Anat. 109, 319-335 (1961)
- LARSEN, J.F.: Electron microscopy of the uterine epithelium
in the rabbit. The J. of Cell Biology. 14, 49-64 (1962)
- LARSEN, J.F.: Histology and fine structure of the avascular
and vascular yolk-sac placenta and the obplacental
giant cells in the rabbit. The Am. J. of Anat. 112,
269-283 (1963)
- LARSEN, J.F.: The paraplacental chorion and accessory fetal
membranes of the rabbit. Histology and electron
microscopy. The Anat. Record. 143, 27-46 (1962)
- LLOYD, C.W.: Effects of progesterone on cell division in the
uterine epithelium. Proc. of the Soc. for Exp. Biol.
and Med. 36, 190-191 (1937)

- LOEB, L.: The reaction of the uterine mucosa towards foreign bodies introduced into the uterine cavity.
Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 4, 90-91 (1908)
- MC LAREN, A. and MICHIE, D.: The spacing of implantations in the mouse uterus. Memoirs Soc. Endocrinol. 6, 65-75 (1959)
- MARKEE, J.E.: Intrauterine distribution of ova in rabbit.
Anat. Record. 88, 329 (1944)
- MARKEE, J.E.: Rhythmic vascular uterine changes.
Am. J. of Physiol. 32, 32-39 (1932)
- MARSHALL, A.J.: The unilateral endometrial reaction in the giant fruit-bat (*Pteropus Gigantus* Brünnich).
J. of Endocrin. 9, 42-44 (1953)
- MASIUS, J.: De la genèse du placenta chez le lapin.
Archives de Biologie. 9, 83-121 (1889)
- MAXIMOW, A.: Zur Kenntnis des feineren Baues der Kaninchen-placenta. Max Schultze's Archiv f. Mikroskop. Anat. und Entwicklungsgesch. 51, 68-136 (1898)
- MAXIMOW, A.: Die ersten Entwicklungsstadien der Kaninchenplacenta. Max Schultze's Archiv f. Mikroskop. Anat. und Entwicklungsgesch. 56, 699-740 (1900)
- MEYER, J.M.: Cellules géantes trophoblastiques et corps jaunes chez la lapine. Archives d'Anat. microscopique. 62, 151-172 (1973)
- MEYER, J.M.: Sur le développement des cellules géantes dans l'utérus gravide de la lapine. C.R. Soc. Biol. 164, 2640-41, (1970)
- MEYER, J.M.: Ultrastructure des cellules géantes de l'utérus gravide chez la lapine. C.R. Soc. Biol. 163, 1603-1605 (1969)
- MINOT, C.S.: Die Placenta des Kaninchens. Biolog. Zentralblatt. 10, 114-122 (1890)
- MINOT, C.S.: Uterus and embryo. J. of Morph. 2, 341-379 (1889)
- MOSLER, K.H.: The dynamic of uterine muscle. Bibl. Gyn. Basel 48 (1968)
- MOSSMANN, H. Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. Contrib. to embryol. 26, 133-188 (1937)

- MOSSMANN, H.W.: The rabbit placenta and the problem of placental transmission. *The Amer. J. of Anat.* 37, 433-497 (1926)
- MOSSMANN, H.W. and MOSSMAN, A.S.: Ovulation, implantation and sex ratio in impala. *Science*. 137, 869 (1962)
- MURAOKA, C.: Über die "Glande Myométriale endocrine" des Kaninchens. *Frankf. Zeitschr. f. Path.* 22, 208-230 (1919)
- MYERS, K. and POOLE, W.E.: Oestrus cycles in the rabbit *Oryctolagus cuniculus*. *Nature*. 195, 358-359 (1962)
- NILSSON, O.: Attachment of rat and mouse blastocysts into uterine epithelium. *Internat. J. of Fertil.* 12, 5-13 (1967)
- NOYES, R.W. and DICKMANN, Z.: Relationship of ovular age to endometrial development. *J. Reprod. Fertil.* 1, 186-196 (1960)
- OKSCHE, A.D., LAWS, F., KAMMENOTO, F.I. and FARNER, D.S.: The hypothalamo-hypophysial neurosecretory system of the white crowned sparrow. *Zeitschr. f. Zellforsch u. Mikrosk.* 51, 1 (1959)
- ORSINI, M.W.: The trophoblastic giant cells and endovascular cells associated with pregnancy in the hamster, *Cricetus auratus*. *The Amer. J. of Anat.* 94, 273-321 (1954)
- PARRY, H.J.: The vascular structure of the extraplacental uterine mucosa of the rabbit. *The J. of Endocrin.* 7, 86-99 (1950)
- PEARSON, P.L., BOBROW, M. and VOSA, G.: Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei. *Nature*. 226, 78-80 (1970)
- PETRY, G., KÜHNEL, W. und BEIER, H.M.: Untersuchungen zur hormonellen Regulation der Präimplantationsphase der Gravidität. I. Histologische, topochemische und biochemische Analysen am normalen Kaninchenuterus. *Cytobiologie*. 2, 1-32 (1970)
- PETZOLDT, U.: Untersuchungen über das anorganische Milieu in Uterus und Blastocyste des Kaninchens. *Zool. Jb. Physiol.* 75, 547-593 (1971)
- PHELPS, D.: Endometrial vascular reactions and the mechanism of nidation. *The Amer. J. of Anat.* 79, 167-197 (1946)
- POTTS, M.: Early development and implantation in the rat. *Journal Anat.* 101, 622 (1967)

- POTTS, M.: Implantation: an electron microscopic study with special reference to the mouse.
Ph. D. Thesis., Cambridge (1965)
- POTTS, M.: The attachment phase of ovoimplantation.
Amer. J. of Obstet. and Gynec. 96, 1122-1128 (1966 b)
- POTTS, M.: The ultrastructure of implantation in the mouse.
J. Anat. 103, 77-90 (1968)
- PSYCHOYOS, A.: Nouvelles remarques sur le déterminisme de l'ovoimplantation. C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 254, 4360-4362 (1962)
- REINIUS, St.: Ultrastructure of blastocyst attachment in the mouse. Zeitschr. f. Zellforsch. 77, 257-266 (1967)
- SANSOM, G.S.: Early development and placentation in Arvicola (Microtus) Amphibius, with special reference to the origin of placental giant cells.
J. of Anat. 56, 333-365 (1922)
- SANSOM, G.S.: The giant cells in the placenta of the rabbit.
Royal Soc. of London. 101, 354-368 (1927)
- SEAMARK, R.F. and LUTWAK-MANN, C.: Progesterins in rabbit blastocysts. J. Reprod. Fertil. 29, 147 (1972)
- SEIDEL, F.: Die Entwicklungsfähigkeiten isolierter Furchungszellen aus dem Ei des Kaninchens Oryctolagus cuniculus. Wilhelm Roux'Archiv f. Entwicklungsmech. 152, 43-130 (1960)
- SEIDEL, F.: Die Entwicklungspotenzen einer isolierten Blastomere des Zweizellenstadiums im Säugetierei.
Naturwiss. 39, 355 (1952 a)
- SEIDEL, F.: Regulationsbefähigung der embryonalen Säugetierkeimscheibe nach Ausschaltung von Blastemteilen mit einem UV-Strahlenstichapparat. Naturwiss. 39, 553 (1952 b)
- SHELESNYAK, M.C.: Decidualization: the decidua and the deciduomata. Perspectives in biology and medicine. 5, 503-518 (1962)
- SHELESNYAK, M.C. and MARCUS, G.J.: Steroidal conditioning of the endometrium for nidation. Schering Symposium On intrinsic and extrinsic factors in early mammalian development. 303-316 (1971)
- SZYDLEWSKI, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Vakuolenbildung in Leberparenchymzellen.
Dissertation, Berlin (1965)

- SCHOENFELD, H.: Contribution à l'étude de la fixation de l'oeuf des mammifères dans la cavité et des premières stades de la placentation. Arch. de biol. 19, 701-830 (1903)
- SCHOFIELD, B.M.: Influence of the number of corpora lutea on endometrial proliferation and embryo development in the rabbit. J. Endocrin. 22 (1961)
- SCHREFF, H.: Genügt einmaliges Decken immer?
Der Kaninchenzüchter. Heft 63, 67 (1958)
- SPINAGE, C.A.: Reproduction in the uganda defassa waterbuck. J. Reprod. Fertil. 18, 445 (1969)
- STARCK, D.: Ontogenie und Entwicklungsphysiologie der Säugetiere. de Gruyter Verlag, Berlin (1959)
- STEER, H.W.: Implantation of the rabbit blastocyst: the adhesive phase of implantation.
J. of Anat. 109, 2, 215-227 (1971)
- STRAUSS, F.: Der Brunftzyklus der Haustiere.
Zeitschr. f. Tierz. u. Züchtungsbiol. 76, 435-464 (1961)
- TSUTSUMI, Y. and HAFEZ, E.S.E.: Endometrial vascularity during pseudopregnancy in the rabbit.
J. of Morph. 118, 43-56 (1966)
- TEKELIOGLU-UYSAL, M., EDWARDS, R.G. and KISNISCI, H.A.: Ultrastructural relationships between decidua, trophoblast and lymphocytes at the beginning of human pregnancy.
J. Reprod. Fert. 42, 431-438 (1975)
- ULESKO-STROGANOWA, K.: Beiträge zur Lehre vom mikroskopischen Bau der Placenta. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 3, 207-240 (1896)
- VARIAN, N.R., MAURER, R.R. and FOOTE, R.H.: Ovarian response and cleavage rate of ova in control- and FSH-primed rabbits receiving varying levels of lutenizing hormone.
J. Reprod. Fertil. 13, 67-73 (1967)
- VESTER, K.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Riesenzellen in der Uteruswand des trächtigen Kaninchens.
Dissertation, Marburg (1972)
- VOLK, B.W. and LAZARUS, S.S.: Ultramicroscopic evolution of cell ballooning degeneration in diabetic dogs.
Lab. Invest. 12, 697-711 (1963)
- VOLK, B.W. and LAZARUS, S.S.: Ultrastructural evidence for marked B cell hyperfunction after prolonged oral sulfonylurea. Lab. Invest. 13, 942-943 (1964)

WEILL, P.: Glande myométriale endocrine dans l'utérus de la ratte gestante. Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 82, 1433-1435 (1919)

WOOD, D.: Physiology of uterine contractions.
J. of Obstet. and Gyn. 71, 360-373 (1964)

ZABEL, B.: Die Herkunft der Zellen in den Septen der menschlichen Placenta. Dissertation, Marburg (1973)

ZIMMERMANN, W.: Die Bedeutung der Nidation beim Säugetier für die immunologische Toleranz zwischen Mutter und Fet. Naturwiss. Rundschau. 19, 18-21 (1966)

ZIMMERMANN, W. und GOTTSCHIEWSKI, G.H.M., FLAMM, H. und KUNZ, Ch.: Experimentelle Untersuchungen über die Aufnahme von Eiweiss, Viren und Bakterien während der Embryogenese des Kaninchens. Developmental Biology. 6, 233-249 (1963)

ZIMMERMANN, W.: Proteinaustausch zwischen Mutter und Embryo beim Kaninchen. Die Naturwissenschaften. 19/53, 507 (1966)

ZYBINA, E.V.: Sex chromatin in giant cells of trophoblast and in cells of early rabbit embryos. Fed. Proc. 24, 868-872 (1965)

Die vorliegende Arbeit entstand von Anfang des Jahres 1972 bis Ende 1975 im Anatomischen Institut der Philipps-Universität in Marburg/Lahn.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Petry

danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas, die stets großzügige und fördernde Unterstützung und die uneingeschränkten Arbeitsmöglichkeiten im Anatomischen Institut.

Dankbar bin ich

Frau Dr. Mootz (Anatomisches Institut Aachen)

für die Einweisung und Beratung zum operativen Abschnitt der Arbeit.

Herzlichen Dank abstaten möchte ich auch

Frau Dr. Wolf-Neis (Zoologisches Institut
Marburg)

Herrn Paul (Institut für Cytologie und Cytopathologie Marburg)

Herrn Prof. Dr. Dr. Beier (Anatomisches Institut Aachen)

Herrn Prof. Dr. Kirchner (Zoologisches Institut
Marburg)

für die wertvollen Ratschläge und Sachdiskussionen.

Frl. Nix, Frl. Lochmann und Herrn Fraedrich sei ebenfalls an dieser Stelle herzlich gedankt für ihre Beratung bei der Durchführung des technischen Teiles.

Lebenslauf

Am 22.12.1941 wurde ich, Klaus-Peter Bernhard Buxbaum, als Sohn des kaufm. Angestellten Kurt Buxbaum und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Ermel, in Darmstadt geboren.

In Alsfeld und Darmstadt besuchte ich die Volksschule, aus der ich am 20.3.1956 nach erfüllter Schulpflicht entlassen wurde. Im Anschluß absolvierte ich eine zweijährige Handelsschule bis März 1958, die ich mit dem Zeugnis der mittleren Reife abschloß. Bei der Hessischen Beamtenbank in Darmstadt begann ich am 1.4. 1958 eine Ausbildung zum Bankkaufmann, die ich nach 2 1/2-jähriger Lehrzeit im September 1960 erfolgreich beendete. Noch im gleichen Monat belegte ich die Abendkurse der Bankakademie in Frankfurt. Am 25.7.1962 wurde mir das Diplom der Akademie zuerkannt. Ab Januar 1963 besuchte ich das Abendgymnasium in Darmstadt und legte im März 1966 die Reifeprüfung ab. Meinen Beruf als Bankkaufmann übte ich bis September 1964 aus. Danach nahm ich, um mich besser auf das Abitur vorbereiten zu können, eine Halbtagsbeschäftigung bei einer Pressevertriebsgesellschaft an.

Der späte Termin der Reifeprüfung vereitelte eine rechtzeitige Bewerbung zum Medizinstudium, so daß ich mich zunächst an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt immatrikulierte und Psychologie studierte. Im Wintersemester 1966/67 schrieb ich mich in die Medizinische Fakultät an der Philipps-Universität in Marburg ein. Nach mehrmonatigen Arbeiten in den Forschungslaboratorien der Firma MERCK in Darmstadt begann ich Zoologie als zweites Fach zu studieren.

Nach bestandener naturwissenschaftlicher und ärztlicher Vorprüfung legte ich im September 1974 mein medizinisches Staatsexamen ab. Seit 1972 arbeite ich an meiner Dissertation im Anatomischen Institut. Während zwei Semestern war ich hier als Tutor der VW-Stiftung mit einer Tutorentätigkeit betraut. Seit 1. Oktober 1974 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anatomischen Institut der Universität Marburg angestellt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

an der Johann-Wolfgang-Goethe-
Universität in Frankfurt/Main : Burkhardt, Haag, Habermas,
Horkheimer, Lange, Liebrucks,
Müller, Rausch, Süllwold,
Teubrock, Zoltobrocki.

an der Philipps-Universität
in Marburg/Lahn : Bommer, Brück, Buchholz,
Cleffmann, Daume, Dimroth,
Dölle, Dombrowski, Dorer,
Eissner, Engelhardt, Exner,
Friedrich, Ganz, Graul,
Hamelmann, Hardewig, Havemann,
Hensel, Hess, Heuser,
Hildebrandt, Hohorst, Hort,
Jacob, Karlson, Keil, Kessel,
Kirchner, Klaus, Kleinsasser,
Koecke, Koch, Koransky, Korb,
Linneweh, Ludwig, Mahr, Mann,
Martini, Matthes, Neurath,
Nesswetha, Nöth, Nultsch,
Petry, Pots, Reim, Rodeck,
Rohen, Schleyer, Schmid, Seidel,
Frdr., Seidel, Wolfg., Siegert,
Solcher, Spiegelberg, Straub,
Strohmeyer, Struck, Thoenes,
Uhlarik, Vakilzadeh, Walcher,
Wehrmeyer, Wendt.

